Hommage très amical au prof. agr. Tiffeneau
H. Busquet

EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

Travaux Scientifiques

DU

Dr H. BUSQUET

PARIS
IMPRIMERIE THÉO BRUGIÈRE
38, RUE MADAME, 38
1923



TITRES SCIENTIFIQUES

GRADES UNIVERSITAIRES

DOCTEUR EN MÉDECINE
(Paris, 1904)

PHARMACIEN DE 1[re] CLASSE
(Nancy, 1921)

AGRÉGÉ DES FACULTÉS DE MÉDECINE (SECTION DE PHYSIOLOGIE)
(1910)

STAGES ET FONCTIONS

INTERNE DE LA MAISON NATIONALE D'ALIÉNÉS DE CHARENTON
(1903)

INTERNE DE L'ASILE NATIONAL DES CONVALESCENTS DE SAINT-MAURICE
(1903-1907)

ÉLÈVE DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
(1903-1904)

ÉLÈVE DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE
DE L'ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES, AU MUSÉUM D'HISTOIRE NATURELLE
((1906-1907)

ÉLÈVE DU LABORATOIRE DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
(1906-1907)

PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DES TRAVAUX PRATIQUES
DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
(1907-1908)

CHEF ADJOINT DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
(1908-1910)

AGRÉGÉ DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
(1910-1921)

CHARGÉ DU COURS DE PHARMACOLOGIE ET MATIÈRE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
(1917-1919)

CHARGÉ DU COURS DE PHARMACODYNAMIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY
(1914-1923)

DISTINCTIONS HONORIFIQUES. SOCIÉTÉS SAVANTES

OFFICIER D'ACADÉMIE
(1913)

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE
(1919)

MEMBRE DE LA RÉUNION BIOLOGIQUE DE NANCY

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE

RÉCOMPENSES DIVERSES

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE TOULOUSE
(Premier prix de botanique, deuxième prix de chimie, 1898)

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE
(Médaille d'argent, 1899)
(Prix Gaussail, 1900)

MENTION HONORABLE AU CONCOURS DES PRIX DE THÈSES
(Paris, 1904)

LAURÉAT DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE
(Prix Laborde, 1908)

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
(Prix Bourceret, 1915)

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES
(Prix Longchampt, 1916)

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

ÉNUMÉRATION CHRONOLOGIQUE

1. — Le tremblement physiologique. — *Thèse de doctorat en médecine*, 20 graphiques, Paris, Rousset, 1904.
2. — Les excrétions urinaires dans la maladie de Parkinson (en collaboration avec M. Grenier). — *Tribune médicale*, 1904, 550.
3. — Le stabisme volontaire. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1904, t. LVI, 502.
4. — Étude du phénomène observé avec le sphygmomètre unguéal de M. A.-M. Bloch. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LVII, 1905, 1060.
5. — Influence de la vératrine sur le pouvoir cardio-inhibiteur du pneumogastrique chez la grenouille. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LX, 1906, 1125.
6. — Influence de la vératrine sur le pouvoir cardio-inhibiteur du pneumogastrique chez les mammifères. — *Comptes rendus de la Sociét de Biologie*, t. LX, 21 juillet 1906.
7. — Influence directe de l'émétique sur le calibre des vaisseaux pulmonaires. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LVIII, 1906, 647.
8. — La graisse dans la ration des convalescents. — *Presse médicale*, 1906, 535.
9. — Influence de la vératrine sur le pouvoir cardio-inhibiteur du pneumogastrique. — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1907, 5.
10. — Sur un cas de pouls lent permanent avec respiration périodique. — *Revue de médecine*, mars 1907, 229.
11. — Sur le mécanisme musculaire de l'action cardio-inhibitrice des sels de potassium (en collaboration avec M. V. Pachon.) — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXII, 4 mai 1907, 785.

12. — Sur la grandeur comparée de l'action cardio-inhibitrice de divers sels de potassium administrés à même concentration moléculaire (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 13 mai 1907, t. CXLIV, 1065.

13. — Influence de la vératrine sur la forme de la pulsation cardiaque. Contribution à l'étude du tétanos du cœur (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXII, 25 mai 1907, 943.

14. — Etude sur quelques particularités physiologiques de l'action cardio-inhibitrice du pneumogastrique chez la grenouille. I. Du rythme optimum et du seuil de l'excitation. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXIV, 1908, 1156.

15. — Etude de quelques particularités physiologiques de l'action cardio-inhibitrice du pneumogastrique chez la grenouille. II. Influence de l'inanition. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXV, 1908, 58.

16. — Etude de quelques particularités physiologiques de l'action cardio-inhibitrice du nerf pneumogastrique chez la grenouille.

III. Comparaison du pouvoir d'arrêt du nerf droit et du nerf gauche. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXV, 1908, 127.

17. — Etudes de quelques particularités physiologiques relatives à l'action cardio-inhibitrice du nerf pneumogastrique chez la grenouille.

IV. Résultats comparatifs du lavage direct du cœur à l'eau salée (expérience de Schiff) et du lavage par la circulation générale. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXV, 24 octobre 1908, 331.

18. — La pathogénie du pouls lent permanent. — *Presse médicale*, n° 79, 30 septembre 1908.

19. — Inhibition cardiaque et sels de sodium (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXV, 5 décembre 1908, 571.

20. — Inhibition cardiaque et calcium (en collaboration avec M. V. Pachon. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXV, 12 décembre 1908, 599.

21. — Contribution à l'étude de la valeur nutritive comparée des albumines étrangères et des albumines spécifiques chez la grenouille. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXV, 19 décembre 1908, 652.

22. — Influence de la température extérieure sur la glycosurie des diabétiques. — *Presse médicale*, n° 3, janvier 1909.

23. — Les trémulations fibrillaires du cœur de cobaye sous l'influence du chloroforme (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVI, 16 janvier 1909, 90.

24. — Inhibition cardiaque et sels de sodium en injection intravasculaire (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVI, 23 janvier 1909, 127.

25. — Action empêchante exercée par le citrate neutre de sodium vis-à-vis du chlorure de calcium dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVI, 13 février 1909, 247.

26. — Sur le rôle décalcifiant des citrates. Non identité d'action du citrate et des ferro et ferri cyanures de sodium sur le cœur et le nerf vague (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVI, 20 février 1909, 285.

27. — Contribution à l'étude de l'excitabilité de l'appareil cardio-inhibiteur chez la grenouille. — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1909, 216-226.

28. — Sur l'antagonisme du citrate trisodique et du calcium dans le fonctionnement du cœur et de son appareil nerveux modérateur (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1er mars 1909, t. CXLVIII, 575.

29. — Toxicité pour le cœur, en circulation artificielle, des solutions isotoniques de phosphates de sodium. Son mécanisme décalcifiant (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVI, 6 mars 1909, 384.

30. — Contribution à l'étude de la mesure quantitative des actions d'ions sur les organes vivants et isolés. Grandeur comparée de l'action toxique exercée sur le cœur par des solutions équimoléculaires des divers sels de potassium (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, mai 1909, 243-258.

31. — Contribution à l'étude de la valeur nutritive comparée des albumines étrangères et des albumines spécifiques chez la grenouille. — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1909, 399-407.

32. — Utilisation du calcium minéral et organique dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVII, 15 mai 1909, 779.

33. — Mécanisme général et cause immédiate de la suppression fonctionnelle de l'inhibition cardiaque pendant l'irrigation du cœur avec les solutions isotoniques des sels de sodium (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVI, 12 juin 1909, 958.

34. — Sur l'action vaso-constrictive de la choline (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVII, 1909, 218.

35. — Additions d'effets hypertenseurs de choline et d'adrénaline chez l'animal atropinisé (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVII, 24 juillet 1909, 277.

36. — Le calcium, condition chimique nécessaire de l'inhibition cardiaque (en collaboration avec M. V. Pachon), deux mémoires. — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, septembre 1909, 807-821 et 851-866.

37. — La décalcification, processus toxique cardiaque. Toxicité des phosphates neutre et basique de sodium pour le cœur isolé. Son mécanisme décalcifiant (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, novembre 1909, 1025-1034.

38. — Choline et glandes hypotensives (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVII, 29 janvier 1910, 156.

39. — Choline et ovaire. Persistance de l'effet hypotenseur ovarien chez l'animal atropinisé (en collaboration avec M. V. Pachon). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVIII, 5 février 1910, 223.

40. — Retard de la curarisation chez les grenouilles à moelle détruite ou en état de choc. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVII, 1910, 65.

41. — Cause du retard de la curarisation chez les grenouilles à moelle détruite ou en état de choc. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVII, 1910, 707.

42. — Sur l'action du curare chez les grenouilles à moelle détruite ou en état de choc : retard de l'effet toxique et cause de ce retard. — *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, t. XX, 1910.

43. — Existence chez la grenouille mâle d'un centre médullaire *permanent*, présidant à la copulation. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVIII, 1910, 880.

44. — Action inhibitrice du cervelet sur le centre de la copulation chez la grenouille. Indépendance fonctionnelle de ce centre vis-à-vis du testicule. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVIII, 1910, séance du 28 mai.

45. — La fonction sexuelle, in-8°, O. Doin, Paris, 1910, 360 p., 15 fig.

46. — Preuves expérimentales de l'existence d'extrasystoles non suivies de repos compensateur. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXXI, 1911, p. 394.

47. — Les trémulations fibrillaires du cœur de chien sous l'influence des métaux alcalino-terreux. (En collaboration avec C. Pezzi). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXXI, 1911, p. 560.

48. — Interprétation des extrasystoles interpolées. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXXI, 1911, p. 612.

49. — Interprétation des extrasystoles sans repos compensateur et non interpolées. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXXI, 1911, p. 648.

50. — Les rapports chronologiques de l'ovulation et de la menstruation. — *Presse médicale*, 22 avril 1911, p. 326.

51. — Le travail du cœur. — *Annuaire et guide pratique d'hygiène*, Jouve, Paris, 1912, p. 430.

52. — Les extrasystoles sans repos compensateur. — *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, mars 1912, n° 3.

53. — Du rôle de la caféine dans l'action cardiaque du café (en collaboration avec M. Tiffeneau). — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLV, 29 juillet 1912, p. 362-365.

54. — Action cardiaque comparée de l'extrait physiologique de digitale et des autres préparations digitaliques. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLV, 2 septembre 1912, p. 509-512.

55. — Corrélations fonctionnelles entre l'appareil digestif et l'appareil circulatoire. — *Monde médical*, 5 septembre 1912, p. 769 et p. 841.

56. — Etude pharmacodynamique et diététique du café. — *Biologie médicale*, février 1913.

57. — L'injection intra-veineuse des cardiotoniques. — *Médecine moderne*, avril 1913.

58. — Arrêt diastolique des ventricules par fibrillation des oreillettes sur le cœur affaibli de lapin. — Réunion biologique de Nancy, 15 avril 1913, *in Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1913, p. 827.

59. — Influence du calcium sur l'apparition ou l'exagération du ralentissement expiratoire du cœur chez le chien (en collaboration avec C. Pezzi). — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XV, mai 1913, p. 485.

60. — Sur l'augmentation d'amplitude des postextrasystoles après les contractions supplémentaires interpolées (en collaboration avec M. Tiffeneau). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 19 juillet 1913, p. 142.

61. — Modification, sous l'influence de la pilocarpine, de la réaction ventriculaire consécutive à la fibrillation des oreillettes chez le chien. — Réunion biologique de Nancy, *in Comptes rendus de la Société de Biologie*, 15 juillet 1913, p. 285.

62. — Influence de la fibrillation expérimentale des oreillettes sur le rythme ventriculaire du cœur affaibli de lapin et du cœur de chien pilocarpiné. — *Congrès de Médecine de Londres*, 1913, section VI.

63. — Exposé succint des connaissances actuelles sur l'inhibition cardiaque. — *Biologica*, 15 juillet 1913, p. 202.

64. — La fibrillation expérimentale des oreillettes. — *Presse médicale*, 17 janvier 1914, p. 41.

65. — Contribution à l'étude des modifications de réactivité cardiaque après l'extrasystole (en collaboration avec M. Tiffeneau). *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XVI, 1914, 156.

66\. — Du rôle de la caféine dans l'action exercée par le café sur le cœur, le rein et le système nerveux (en collaboration avec M. Tiffeneau). — *Bull. soc. scient. Hyg. alim.*, t. III, 1913, p. 577.

67\. — Sur un nouveau réflexe vaso-dilatateur chez le chien. — *Réunion biologique de Nancy*, 19 mai 1914.

68\. — Sur un nouveau réflexe vaso-dilatateur du membre postérieur chez le chien. — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XVII, n° 1, mars 1917.

69\. — Oscillations rythmiques de la tonicité des ventricules sur le cœur isolé de lapin (en collaboration avec M. Tiffeneau). — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLVIII, 1914, 2019.

70\. — Action pharmacodynamique comparée de l'or à l'état colloïdal et à l'état de sel soluble. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLX, 29 mars 1915, 404.

71\. — Mode d'action de l'or colloïdal : production des effets cardiaques par les particules de métal non dissoutes. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLX, 21 juin 1914, 817.

72\. — Los excitantes quimicos de la excrecion renal de urea. — *Le Monde médical* (édition espagnole), p. 97-101, février 1915.

73\.— Données expérimentales relatives à l'or colloïdal. — *Bulletin de l'Académie de médecine*, t. LXXIV, 10 août 1915, 183.

74\. — Etude expérimentale de l'or colloïdal. — *Presse médicale*, n° 43, du 16 septembre 1915.

75\. — Immunisation rapide par de petites doses de nucléinate de soude ou d'huile de chaulmoogra contre l'action hypotensive de fortes doses de ces substances. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLXII, 25 avril 1916, 654.

76\. — Action vaso-constrictive du nucléinate de soude sur le rein. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLXIV, 29 janvier 1917, 246.

77\. — Oscillations rythmiques de la tonicité et de l'amplitude ventriculaire du cœur isolé de lapin (en collaboration avec M. Tiffeneau). — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XVII, mars 1917, 5.

78. — Sur un nouveau réflexe vaso-dilatateur du membre postérieur chez le chien. — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XVII, mars 1917, 9.

79. — L'injection intra-veineuse des colloïdes et autres pseudo-solutions utilisées en thérapeutique. — *Lyon médical* 16 p., juin 1917.

80. — La tachyphylaxie et son rôle en thérapeutique. *Presse médicale* n° 59, 22 octobre 1917.

81. — L'essai biologique des médicaments d'après la Pharmacopée des Etats-Unis. — *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, t. XXV, n°s 3-4, mars-avril 1918, 86.

82. — L'alternance cardiaque dans le bigéminisme par extrasystoles. — *Archives des maladies du cœur*, décembre 1918.

83. — L'extrasystole ; sa répercussion manométrique, sa fréquence expiratoire. *Archives des maladies du cœur, juin* 1919.

84. — Vaso-constriction rénale produite par les indosés organiques du gui (en collaboration avec M. Niquet). — *Réunion biologique de Nancy, in Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXXXIII, 1920, 153.

85. — Grandeur d'action comparée de certaines substances hypotensives chez le chien normal et chez le chien anesthésié. — *Réunion biologique de Nancy*, 14 mai 1920, *in Comptes rendus de la Société de Biologie*, Paris, t. LXXXIII, 741.

86. —L'absence de lipase dans le sang non extravasé (en collaboration avec M. Vischniac). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXXXIII, 5 juin 1920, 844.

87. — Disparition rapide de l'huile dans le sang après l'injection intra-veineuse (en collaboration avec M. Vischniac). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 12 juin 1920, t. LXXXIII, 908.

88. — La destinée de l'huile injectée dans les vaisseaux. Son accumulation dans les organes (en collaboration avec M. Vischniac). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 26 juin 1920, t. LXXXIII, 956.

89 — L'éthérification du thymol comme moyen de supprimer sa toxicité sur le centre respiratoire bulbaire (en collaboration avec M. Vischniac). *Réunion biologique de Nancy*, 12 juillet 1920.

90. — Convulsions provoquées par l'éther méthylique du thymol. *Congrès de Physiologie*, Paris, juillet 1920.

91. — Le poumon, organe de fixation élective de l'huile injectée dans le sang (en collaboration avec M. Vischniac). *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXXXIV, 1921, p. 852.

92. — Origine mécanique de l'action tonicardiaque de l'or colloïdal. *Arch. intern. de Pharmacod. et de Thérapie*, t. XXVI, p. 75, 1921.

93. — Le paradoxe du potassium sur le cœur isolé de lapin. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 17 décembre 1921, t. LXXXV, 1142.

94. — Production d'arrêts cardiaques momentanés avec le chlorure d'ammonium : leur analogie avec l'inhibition d'origine pneumogastrique. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, séance du 21 janvier 1922, t. LXXXVI, 106.

95. — Radioactivité et vie : l'énergie radiante dans le fonctionnement normal du cœur. *La Revue de France*, 15 avril 1922, 857.

96. — Sur un cas d'empoisonnement mortel par application d'une pommade au naphtol β. *Bull. Société de thérapeutique*, séance du 8 mars 1922.

97. — Les arrêts du cœur isolé de lapin par le potassium et l'ammonium, envisagés au point de vue de l'antagonisme de ces métaux avec le calcium. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1922, t. LXXXVI, 1010.

98. — Présence d'un principe vaso constricteur puissant dans le genêt à balai (en collaboration avec M. Vischniac). *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 25 novembre 1922, t. LXXXVII, 1116.

99. — La circulation entéro-hépatique de la filicine. Explication de son efficacité dans la distomatose du mouton. *Comptes rendus de la Société de Biologie*. Séance du 20 janvier 1923, t. LXXXVIII, 71.

100. — Articles *Hédonal*, *Héliotropisme*, *Héroïne*, *Lithium* du Dictionnaire de Psychologie de Ch. Richet.

101. — Analyses dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* et dans les *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*.

INTRODUCTION

Mes travaux originaux sont relatifs à la Pharmacodynamie et à la Physiologie, celle-ci n'ayant été pour moi que le moyen de m'adonner fructueusement à celle-là. A l'une et à l'autre de ces sciences, j'ai apporté des *faits nouveaux*, des *expériences démonstratives et nettes* et enfin des *notions générales*.

Parmi les résultats de mes recherches, je mettrai brièvement en relief ceux qui méritent de retenir plus spécialement l'attention.

En pharmacodynamie générale :

1° J'ai montré l'intervention des ions dans la grandeur de l'action toxique des électrolytes. En comparant la toxicité de divers sels de potassium sur le cœur isolé, j'ai prouvé que celle-ci varie comme la dissociation électrolytique des sels employés.

2° A l'aide de l'or colloïdal, j'ai établi que, contrairement à l'adage bien connu *corpora non agunt nisi soluta*, on peut obtenir des actions pharmacodynamiques intenses avec des particules de métal non dissoutes; ces actions sont *qualitativement* différentes de celles que donne le métal incorporé dans des complexes solubles.

3° J'ai prouvé que le ralentissement des actions toxiques pendant l'état de shock n'est pas dû à une inhibition des échanges exercée par le système nerveux, mais doit être simplement attribué aux troubles circulatoires qui accompagnent l'état de shock.

4° J'ai signalé que l'anesthésie exagère la grandeur de l'action hypotensive provoquée par certaines substances.

5° J'ai participé à la découverte de la localisation élective des matières grasses sur le tissu pulmonaire. Mes travaux relatifs à la destinée de l'huile injectée dans le sang fournissent le premier exemple, longuement détaillé et analysé, de la fonction lipopexique du poumon.

En pharmacodynamie spéciale :

6° J'ai montré que la toxicité cardiaque des phosphates neutre et basique du sodium était due à l'action décalcifiante de ces sels. Ce résultat autorise à conclure que la décalcification est un processus toxique cardiaque. Cette donnée intéresse la pharmacodynamie spéciale des sels employés et la médecine pratique. Elle peut éclairer la pathogénie de certains troubles cardiaques et en guider la thérapeutique.

7° J'ai signalé la propriété, jusqu'alors inconnue, du chloroforme et des métaux alcalino-terreux de provoquer la fibrillation des ventricules cardiaques

8° J'ai découvert l'action vaso constrictive *rénale* du nucléinate de soude et de certains éléments du gui et l'action vaso-constrictive *générale* extrêmement puissante du genêt qui, à cet égard, se révèle comme un poison plus actif que l'ergot de seigle et que le tissu surrénal.

9° J'ai mis en évidence la propriété que possède : *a*) la *vératrine* de paralyser le pneumogastrique et de révéler la nature tétanique de la contraction cardiaque; *b*) la *pilocarpine* d'inverser la réaction provoquée sur des ventricules par la fibrillation des oreillettes; *c*) la *filicine* d'accomplir une circulation entéro-hépatique.

En physiologie :

10° J'ai découvert le rôle du calcium dans l'inhibition cardiaque, cet élément intervenant, d'une part, comme condition chimique nécessaire de l'excitabilité de l'appareil cardio-modérateur et, d'autre part, comme agent augmentant cette excitabilité.

11° Pénétrant plus avant dans le mécanisme intime de l'inhibition cardiaque, j'ai précisé dans quelles conditions le potassium, imprégnant la fibre musculaire du cœur, donne des arrêts analogues à ceux que provoque le nerf vague; en outre, j'ai signalé ce fait complètement inattendu que l'ammonium pourrait, au même titre que le potassium, être considéré comme le métal libéré par l'activité du nerf pneumogastrique et engendrant l'arrêt diastolique du cœur.

12° J'ai établi cette notion, confirmée de toutes parts, que les albumines spécifiques ont une valeur nutritive plus grande que les albumines étrangères.

13° J'ai découvert, dans le cervelet de la grenouille, un centre inhibant le centre médullaire de la copulation.

En dehors de ces travaux originaux, j'ai fait, pendant douze années, œuvre d'enseignement soit à la Faculté de Médecine de Nancy comme agrégé de Physiologie et comme chargé du cours de Pharmacologie et matière médicale, soit à la Faculté de Pharmacie de cette même ville comme chargé d'un cours de Pharmacodynamie.

Pharmacodynamie Générale

I. — RECHERCHES SUR LES ACTIONS D'IONS

(En collaboration avec M. V. Pachon.)

Sur la grandeur comparée de l'action cardo-inhibitrice des divers sels de K administrés à même concentration moléculaire. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 13 mai 1907, t. CXLIV, p. 1065-1067.

Contribution à l'étude de la mesure quantitative des actions d'ions sur les organes vivants et isolés. Grandeur comparée de l'action toxique exercée sur le cœur par des solutions équimoléculaires de divers sels de potasium. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1909, t. XI, 243-258, 9 fig.

Nous avons étudié comparativement, sur le cœur isolé de lapin, au point de vue de leur action toxique, divers sels de K administrés à même concentration moléculaire. Nous faisions des circulations coronaires alternativement avec du liquide de Ringer-Locke et ensuite avec ce même liquide additionné d'un composé potassique. Celui-ci était ajouté au liquide nourricier normal en proportion telle que le radical K fût en même quantité pour chacun des sels employés.

Nous avons constaté que les divers composés potassiques administrés avec une même dose de métal n'avaient pas pour le cœur une toxicité identique. On peut les ranger en trois catégories :

a) Les sels très actifs qui produisent un arrêt rapide et complet (chlorure, azotate, iodure, bromure).

b) Les sels moyennement actifs ne produisant pas l'arrêt complet, mais diminuant considérablement l'amplitude des systoles (ferrocyanure, chlorate).

c) Les sels les moins actifs diminuant plus faiblement l'amplitude des contractions et le tonus du muscle cardiaque (formiate, acétate, lactate).

La gamme de toxicité des composés étudiés se trouve correspondre à leur échelle de dissociation électrolytique. Les sels les plus actifs sont ceux qui libèrent le plus de cations K dans le dissolvant; les sels organiques, peu dissociables, sont ceux dont l'effet cardio- inhibiteur est le plus faible. « C'est la démonstration directe sur un organe complet en fonctionnement physiologique des rapports qui unissent l'intensité des réactions biologiques avec la grandeur des phénomènes d'ionisation et qui n'étaient, à vrai dire, démontrés encore que pour des micro-organismes et des bactéries. » (Delezenne, Rapport sur le prix Laborde, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 20 décembre 1908).

II. — ÉTUDE CRITIQUE DE L'INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LES ACTIONS TOXIQUES

Retard de la curarisation chez les grenouilles à moelle détruite et en état de choc. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVII, 1910, 635.

Causes du retard de la curarisation chez les grenouilles à moelle détruite et en état de choc. *Comptes rendus de la Sociét éde Biologie*, t. LXVII, 1910, 707.

Sur l'action du curare chez les grenouilles à moelle détruite ou en état de choc : retard de l'effet toxique et cause de ce retard. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XX, 1910, 233-245.

Ces recherches constituent une contribution à l'étude de l'influence du système nerveux sur l'imprégnation des tissus par les substances toxiques.

Depuis les travaux de Brown-Séquard, plusieurs expérimentateurs ont attribué à une *inhibition des échanges* le retard des actions toxiques observé chez les individus en état de choc. Nous-même avons prouvé que le curare met beaucoup plus de temps à manifester son action chez les grenouilles à moelle détruite ou en état de choc que chez les grenouilles normales, et nous avons cherché à savoir si le retard de la curarisation était en rapport immédiat avec la lésion organique ou le fonctionnement troublé du système nerveux.

La solution de ce problème nous a été fournie par les faits suivants :

1° Une circulation artificielle générale pratiquée *sous une pression constante* avec du liquide de Ringer-Locke additionné de curare, comparativement chez des grenouilles normales et chez des grenouilles à moelle détruite ou en état de choc, montre que la curarisation s'effectue avec une égale rapidité chez tous ces animaux.

2° Divers facteurs susceptibles de *diminuer l'activité circulatoire* (affaiblissement du cœur par exposition de l'air) ou de *l'augmenter* (injection de calcium chez des grenouilles à moelle détruite ou en état de choc) diminuent ou augmentent la vitesse de curarisation.

Donc le retard de la curarisation, produit par la destruction de la moelle ou par le choc, ne tient pas à une inhibition des échanges ou à la suppression d'une action trophique exercée par le système nerveux; il est exclusivement dû aux troubles circulatoires consécutifs au choc ou à la destruction médullaire.

III. — ÉTAT COLLOIDAL ET MODALITÉ D'ACTION PHARMACODYNAMIQUE

Action pharmacodynamique comparée de l'or à l'état colloïdal et à l'état de sel soluble. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 25 mars 1915, t. CLX, p. 404.

La question de savoir si un métal exerce la même action pharmacodynamique à l'état colloïdal et à l'état dissous (sous forme de sel) n'a guère donné lieu à des recherches expérimentales précises. J'ai essayé de résoudre ce problème en prenant l'or comme sujet d'étude.

Sur le *cœur isolé* de lapin, l'or colloïdal produit, à dose convenable, un renforcement cardiaque extrêmement énergique. A la même dose, l'or dissous sous forme de chlorure arrête la circulation coronaire et trouble profondément le fonctionnement du cœur.

Sur le chien, *in vivo*, l'or colloïdal, à la dose de 0 gr. 003 par kilogramme d'animal, diminue la fréquence des battements, augmente considérablement leur amplitude et élève la pres-

sion artérielle maxima. A la même dose l'or dissous accélère le cœur, diminue son amplitude, provoque une chute de la pression et peut occasionner une mort immédiate de l'animal.

L'ensemble de ces faits montre, en ce qui concerne l'or, que l'état colloïdal confère à la matière des réactions qualitativement différentes de celles de l'état dissous.

IV. — POSSIBILITÉ D'ACTIONS PHARMACO-DYNAMIQUES SANS DISSOLUTION PRÉALABLE DE LA SUBSTANCE AGISSANTE

Mode d'action de l'or colloïdal : production des effets cardiaques par les particules de métal non dissoutes. (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 21 juin 1915, t. CLX, p. 817.)

Origine mécanique de l'action tonicardiaque de l'or colloïdal. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XXVI, 1921, p. 75-80.

La plupart des poisons cardiaques agissent par un mécanisme *chimique;* il faut entendre par là qu'ils imprègnent le tissu du cœur et contractent avec lui des combinaisons plus ou moins stables. Il est difficile d'admettre un pareil mécanisme pour l'or colloïdal. En effet, on ne voit pas comment les particules de ce colloïde pourraient se combiner au protoplasma. Il est plus rationnel de supposer que les particules métalliques restent à l'état d'enclaves, comme des corps étrangers, dans le tissu cardiaque, et produisent sur lui une excitation purement *mécanique.*

Cette hypothèse ne peut évidemment recevoir aucune vérification directe, mais elle ne paraîtra pas dénuée de fondement si l'on peut prouver, d'une part, que l'or colloïdal ne donne pas naissance dans l'organisme à une quantité appréciable de composé diffusible et que, d'autre part, l'or colloïdal se comporte vis-à-vis du cœur autrement que les composés auriques solubles, *à quelque dose qu'on les emploie.*

J'ai pu fournir les deux preuves expérimentales requises pour étayer l'hypothèse formulée ci-dessus. L'or colloïdal,

injecté à forte dose au chien ou au lapin, ne peut se déceler chimiquement ni dans le sérum, ni dans l'urine, ni dans les matières fécales; le chlorure d'or, essayé à des doses très variées, ne produit jamais l'action cardiotonique si nette qu'on obtient avec l'or colloïdal.

Ces constatations sont de nature à faire admettre que l'or colloïdal n'exerce pas son effet sur le cœur par dissolution partielle dans le liquide circulant ou dans les protoplasmes du cœur. Il agit en demeurant à l'état de particules non dissoutes. C'est là un exemple net d'action pharmacodynamique s'exerçant *sans dissolution préalable de la matière agissante.*

V. — ÉTUDE SUR LA TACHYPHYLAXIE

Immunisation rapide, par de petites doses de nucléinate de soude ou d'huile de Chaulmoogra, entre l'action hypotensive de doses fortes de ces substances. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 25 avril 1916, t. CLXII, p. 654.

La tachyphylaxie et son rôle en thérapeutique. *La Presse médicale*, n° 59, 22 octobre 1917

Chez le chien, une première injection, efficace ou non efficace, de nucléinate de soude ou d'huile de chaulmoogra développe une imunisation rapide contre l'action hypotensive des doses plus fortes de ces substances. Avant mes recherches, la tachyphylaxie n'avait été signalée que pour des produits très complexes. La nucléinate de soude et l'huile de chaulmoogra sont les corps les mieux définis et les plus simples chimiquement, sur lesquels on ait constaté jusqu'à présent des effets de tachyphylaxie.

VI. — INFLUENCE DE L'ANESTHÉSIE SUR LA GRANDEUR D'ACTIONS DES SUBSTANCES HYPOTENSIVES

Grandeur d'action comparée de certaines substances hypotensives chez le chien normal et chez le chien anesthésié. *Réunion biologique de Nancy, in comptes rendus de la Société de Biologie*, 1920, t. LXXXIII, p. 741.

Chez le chien chloralosé ou chloroformé, les solutions de nucléinate de soude, la suspension d'extrait éthéré de fougère mâle et celle d'huile de chaulmoogra dans de l'eau gommeuse produisent des chutes profondes et prolongées de la pression artérielle. Chez le chien non anesthésié, l'effet hypotenseur provoqué par ces substances est nul ou très atténué.

Chez le chien non anesthésié mais curarisé, les préparations hypotensives désignées ci-dessus se comportent comme chez l'animal anesthésié. La suppression fonctionnelle des muscles volontaires réalise donc, au point de vue qui nous occupe, l'identité réactionnelle de ces deux catégories d'animaux. La section sous bulbaire de la moelle augmente, comme les narcotiques, la grandeur de l'hypotension produite par ces substances.

D'après ces derniers faits, on peut conclure que le chien normal corrige l'effet dépresseur de certains poisons par une réaction tonique des muscles striés. Cette correction, empêchée par les anesthésiques généraux, paraît avoir son point de départ dans l'écorce cérébrale.

VII. — LA DESTINÉE DE L'HUILE INJECTÉE DANS LE SANG. — SA FIXATION PRÉDOMINANTE SUR LE POUMON

(En collaboration avec Ch. Vischniac)

Disparition rapide de l'huile dans le sang après l'injection intra-veineuse. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 12 juin 1920, t. LXXXIII, p. 908.

La destinée de l'huile injectée dans les vaisseaux. Son accumulation dans les organes. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 26 juin 1920, t. XXXIII, 956.

Le poumon, organe de fixation élective de l'huile injectée dans le sang. *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, 14 mai 1921, t. LXXXIV, p. 852.

Après l'injection intra-veineuse d'huile, à la dose de deux à trois centimètres cubes par kilogramme d'animal, chez le chien, on ne trouve dans le sang, au bout d'un quart d'heure,

ni l'huile, ni l'acide gras résultant de son dédoublement. L'huile injectée dans le sang disparaît du liquide circulant malgré la ligature des uretères et du canal cholédoque; il ne s'agit donc pas d'une disparition par excrétion dans le monde extérieur. L'huile, non saponifiée, se retrouve en abondance dans le rein et dans le foie. Mais le poumon possède à un degré beaucoup plus élevé que les autres organes le pouvoir de fixer l'huile injectée dans le sang. La fixation pulmonaire est neuf fois plus forte que celle du rein et trente-cinq fois plus forte que celle du foie. Ces résultats constituent les premiers documents publiés sur la fonction lipopexique du poumon. Les travaux ultérieurs de MM. Roger et Binet ont montré que ce pouvoir de fixation est général pour toutes les graisses et intervient normalement, dans les conditions physiologiques, comme stade préalable de lipodiérèse.

Pharmacodynamie Spéciale

I. — MÉTAUX MONOVALENTS

1. — Sur le mécanisme musculaire de l'action cardio-inhibitrice des sels de potassium (En collaboration avec M. V. Pachon). *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXII, 1907, p. 785.

Howell et ses élèves ont posé la question de rapports directs entre l'arrêt du cœur produit par le potassium et celui qui est produit normalement par le pneumogastrique; l'action inhibitrice du vague se ramènerait à une mise en liberté de K produisant secondairement l'arrêt diastolique du cœur. Des circulations articielles faites dans le cœur isolé du lapin, d'une part avec du liquide de Ringer-Locke, et d'autre part avec ce même liquide additionné de KCl, nous ont révélé les différences suivantes entre l'arrêt potassique et l'arrêt par le nerf vague :

a) Le potassium produit une décroissance graduelle de l'amplitude des contractions : le tracé est analogue à une courbe de fatigue. Le pneumogastrique, au contraire, produit l'arrêt immédiat sans diminution préalable de l'amplitude des systoles ;

b) La reprise des battements par restitution du liquide de Ringer-Locke normal se fait suivant un mode progressif : l'amplitude des systoles augmente de plus en plus et ne retrouve qu'au bout de quelques secondes sa valeur primitive. Les premières contractions qui apparaissent après l'arrêt dû au pneumogastrique ont d'emblée toute leur amplitude sans passer par une phase d'accroissement graduel.

c) Les battements du cœur arrêté par le pneumogastrique reparaissent bien que l'excitation du nerf n'ait pas cessé. Le cœur irrigué par le KCl reste immobile tant que le liquide toxique circule dans le système coronaire.

d) Le cœur, dont l'appareil modérateur a été paralysé par l'atropine et par conséquent fonctionnellement supprimé, est encore arrêté par les sels de K. Ce n'est donc pas sur le système nerveux inhibiteur que le toxique porte son action.

En résumé, le potassium, exerce une action *cardio-paralytique musculaire* qui se distingue de l'action *cardio-inhibitrice nerveuse* du pneumogastrique.

2. — Le paradoxe du potassium sur le cœur isolé de lapin. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 17 décembre 1921, t. LXXXV, 1142.

Production d'arrêts cardiaques momentanés avec le chlorure d'ammonium, leur analogie avec l'inhibition cardiaque d'origine pneumogastrique. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 21 janvier 1922, LXXXVI, 106.

Les arrêts du cœur isolé de lapin par le potassium et l'ammonium, envisagés au point de vue d'un antagonisme de ces métaux avec le calcium. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1922, t. LXXXVI. 1010.

Ces recherches intéressent la pharmacodynamie spéciale du potassium et la physiologie de l'appareil cardio-inhibiteur.

Dans des expériences relatées plus haut (p. 24), la circulation artificielle à travers le cœur isolé était faite successivement avec deux solutions dont la première était normalement chargée en K (0,20 de KCl p. 1000), et la seconde très riche en K (0,70 à 1 gr. 20 p. 1000). Dans ces conditions expérimentales. l'arrêt cardiaque produit par le potassium diffère considérablement, au point de vue de ses caractères objectifs, de l'arrêt d'origine pneumogastrique.

Un fait, décrit par Zwaardemaker sous le nom de *paradoxe du K*, m'a conduit à de nouvelles expériences sur la question des analogies entre l'arrêt potassique et l'arrêt par le vague. Le paradoxe du K consiste dans le phénomène suivant : on irrigue tout d'abord un cœur isolé de grenouille avec une solution de Ringer sans K, puis on remplace ce premier liquide par une solution de Ringer avec K en proportion normale (0,20 p. 1.000). On constate que le cœur s'arrête en diastole pendant un certain temps, sous l'influence du liquide de Ringer normal.

J'ai généralisé au lapin le phénomène de Zwaardemaker jusqu'alors seulement observé chez la grenouille, et, en outre,

j'ai montré que, dans ces conditions spéciales, l'arrêt que produit la solution potassique ressemble objectivement à l'arrêt produit par le vague; en effet, il est brusque et sans escalier préalable; à la reprise, les systoles atteignent d'emblée toute leur amplitude, sans passer par une phase d'accroissement graduel; enfin l'arrêt cardiaque n'est jamais que momentané et le cœur reprend ses battements malgré la continuation de l'imprégnation potassique.

Cette suspension des battements cardiaques ressemble tellement à celle que produit le vague qu'on pouvait se demander si elle ne correspondait pas à une excitation, par le changement de liquide nutritif, de l'appareil nerveux cardio-inhibiteur intrinsèque. L'épreuve de l'atropine permet d'éliminer cette hypothèse. L'arrêt paradoxal s'obtient encore sur le cœur fortement atropiné. Il correspond donc à une action s'exerçant directement sur la fibre musculaire cardiaque.

L'ensemble de ces résultats montre que le K est susceptible, *dans certaines conditions* tout à fait particulières, de provoquer sur la fibre musculaire du cœur, les mêmes réactions que le nerf vague.

Des expériences faites en remplaçant le potassium par l'ammonium m'ont montré que le premier métal n'est pas le seul à jouir de la propriété de produire l'arrêt paradoxal. J'ai fait passer successivement, dans le cœur de lapin isolé en circulation coronaire : 1° Une solution nutritive contenant 9 grammes de *NaCl* et 0 gr. 20 de $CaCl^2$ et de CO^3NaH par litre; 2° Cette même solution additionnée de AzH^4Cl à 0 fr. 50 p. 1.000. Dès que passe le second liquide, les ventricules s'arrêtent en diastole pendant deux ou trois minutes, puis reprennent leurs battements, bien qu'on continue l'irrigation avec la solution ammonique. Cet arrêt a tous les caractères du paradoxe du potassium et, comme celui-ci, ressemble à l'arrêt par le pneumogastrique.

Ces faits révèlent une analogie frappante entre le K et l'AzH^4 au point de vue de l'arrêt paradoxal. Cette analogie est encore confirmée par l'expérience suivante : si on fait circuler successivement dans le cœur une solution de Ringer ordinaire (avec K), et ensuite une solution de Ringer avec AzH^4 (et sans K), on n'observe pas l'arrêt ammonique par passage du second liquide. Si, inversement, on fait circuler tout d'abord dans le cœur une solution de Ringer avec AzH^4 (et sans K) et ensuite la solution de Ringer ordinaire (avec K), on n'obtient pas l'arrêt potassique. En d'autres termes, le cœur adapté à l'ammonium l'est aussi au potassium et réciproquement, ce qui prouve l'identité

de ces deux métaux vis-à-vis de la réaction envisagée ci-dessus.

Après avoir établi cette notion que le K et l'AzH^4 donnent des arrêts objectivement analogues à l'inhibition cardiaque d'origine pneumogastrique, je me suis posé la question de savoir si le Ca se comporte en antagoniste de ces métaux au point de vue du phénomène qui nous occupe. Cette question méritait d'autant plus d'être résolue que Howell et beaucoup d'autres expérimentateurs (Duke, Bouckaert, Ten Cate) considèrent que le vague libère du K au niveau de la jonction myoneurale et que l'excès de cet élément empêcherait momentanément l'action dynamogénique du Ca, contenu dans le sang ou dans le tissu cardiaque.

Pour contrôler l'hypothèse de l'antagonisme entre le K et l'AzH^4 d'une part, et le calcium, d'autre part, une expérience très simple se présente à l'esprit : c'est de faire passer dans le cœur d'abord une solution relativement riche en calcium, puis une solution de teneur plus faible en ce métal. Le cœur, adapté au premier liquide nutritif, se trouve soumis brusquement, dès que passe l'autre liquide, à un déficit de calcium tout à fait semblable à celui que provoquerait le K ou l'AzH^4 dans l'hypothèse énoncée plus haut ; la solution faiblement calcique devrait donc produire un arrêt cardiaque momentané, tout comme le liquide potassique ou ammonique. Or, des expériences faites sur le cœur isolé de lapin, avec toute une série de solutions nutritives très variées dans leur richesse respective en Ca, m'ont montré qu'on ne peut jamais obtenir, dans ces conditions, un arrêt cardiaque analogue au phénomène de Zwaardemaker. Celui-ci ne résulte donc pas d'un antagonisme entre le Ca et les deux métaux monovalents étudiés ci-dessus. *En résumé*, dans cette étude sur l'action cardiaque du K et de l'AzH^4, j'ai mis en évidence les faits nouveaux suivants :

1° Le potassium, *arrivant sur un cœur antérieurement privé de ce métal*, provoque des arrêts analogues à ceux que produit le pneumogastrique;

2° Le potassium n'est pas le seul métal doué de cette propriété; l'ammonium la possède également et à peu près au même degré;

3° Le cœur adapte son fonctionnement à certains éléments contenus dans la solution nutritive. A cet égard, le K et l'AzH^4 sont interchangeables; l'adaptation du cœur à l'un d'eux n'est pas spécifique, elle est valable également pour l'autre;

4° L'antagonisme classique entre le K et le Ca ne se retrouve pas dans l'arrêt paradoxal du cœur par K. L'arrêt ammonique est également indépendant de tout antagonisme entre l'AzH⁴ et le Ca.

II. — MÉTAUX BIVALENTS

1. — **Inhibition cardiaque et sels de sodium.** *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXV, 1908, 571.

Inhibition cardiaque et calcium. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LVX, 1908, 599.

Inhibition cardiaque et sels de sodium en injection intravasculaire. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVI, 1909, 127.

Action empêchante exercée par le citrate neutre de sodium vis-à-vis du chlorure de calcium dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVI, 1909, 247.

Sur le rôle décalcifiant des citrates. Non identité d'action du citrate et des ferro et ferri-cyanure de sodium sur le cœur et le nerf vague. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVI, 1909, 285.

Utilisation du calcium minéral et organique dans le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVI, 1909, 779.

Mécanisme général et cause immédiate de la suppression fonctionnelle de l'inhibition cardiaque pendant l'irrigation du cœur avec les solutions isotoniques des sels de sodium. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVI, 1909, 958-961.

Le calcium, condition chimique nécessaire de l'inhibiton cardiaque, 2 mémoires. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, LXVI, 1909, 807-821 et 851-866.

Ces recherches, faites en collaboration avec M. V. Pachon, intéressent la pharmacodynamie spéciale du Ca mais surtout la physiologie générale. Toutefois, nous ne les avons placés dans le présent chapitre pour ne pas les séparer des autres travaux relatifs au calcium.

Cette étude contient la démonstration des faits suivants :

1° L'irrigation du cœur de grenouille, pratiquée *in situ* avec les solutions isotoniques des divers sels de Na qui sont compatibles avec le fonctionnement cardiaque, fait disparaître l'effet cardio-inhibiteur ordinaire de l'excitation électrique du vague ou du sinus;

2° Ces solutions exercent leur influence empêchante vis-à-vis de l'appareil inhibiteur cardiaque pendant le passage même de la solution, à partir de la dose efficace, ou immédiatement après la cessation du lavage. Dans le cas de lavage juste efficace à suspendre le fonctionnement normal de l'appareil inhibiteur cardiaque, celui-ci récupère très vite son pouvoir fonctionnel en l'absence de toute circulation ;

3° L'*addition de calcium* aux solutions isotoniques de sels de sodium leur confère la faculté de maintenir le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur que, par elles-mêmes, elles suppriment, en circulation artificielle à travers le cœur;

4° Pour obtenir ce résultat, il suffit de *doses infimes* de calcium (0 gr 0025 à 0 gr. 005 de $CaCl^2$ 0/00) ajoutées à une solution isotonique de sel de sodium;

5° Le potassium, le strontium, le baryum et le magnésium ne peuvent pas suppléer le calcium pour le maintien de l'excitabilité normale et du fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur : le rôle du calcium dans la production de l'inhibition cardiaque apparaît *spécifique ;*

6° Les différents sels solubles de Ca (*azotate, chlorate, chlorure, ferrocyanure, iodure, acétate, formiate glycérophosphate, lactate, malate*), à des doses équimoléculaires à 0 gr. 0025 de $CaCl^2$ 0/00 confèrent à la solution de NaCl à 6 0/00 le pouvoir d'entretenir, en circulation artificielle à travers le cœur, le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur ;

7° Les solutions des différents sels de la Ca, équimoléculaires à $CaCl^2$ à 0,025 milligr. 0/00 et dans lesquelles le calcium se trouve au même degré d'ionisation totale, manifestent une activité égale d'action pour le maintien ou la réapparifion du pouvoir fonctionnel de l'appareil nerveux cardio-inhibiteur ;

8° Certaines substances calciques (gomme, gélatine) et les extraits d'organes riches en Ca (foie, rate) confèrent à l'eau salée physiologique le pouvoir de maintenir le fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur ;

9° Tandis qu'*en circulation artificielle* à travers le cœur les divers sels de sodium compatibles avec le fonctionnement cardiaque suppriment uniformément le pouvoir cardio-inhibiteur du vague, *en injection intra-vasculaire* les sels de Na, dont les sels correspondants de Ca sont insolubles dans le sang (*fluorure, carbonate, oxalate*) ou se comportent comme tels (*citrate*), suppriment seuls le fonctionnement de l'appareil d'arrêt cardiaque, de même qu'ils altèrent le fonctionnement propre du cœur. La fonction cardio-inhibitrice peut être suspendue seulement temporairement, dans le cas du carbonate. Les sels de Na, dont les sels correspondants de Ca sont solubles dans le sang, n'exercent pas d'action nocive sur le fonctionnement du cœur ou de son appareil d'arrêt ;

10° Il existe entre le citrate tri-sodique et le calcium un antagonisme qui se manifeste avec netteté dans le fonctionnement de l'appareil modérateur cardiaque, comme dans le fonctionnement même du cœur. Cet antagonisme est de nature chimique. En proportions définies dans une solution de $CaCl^2$, le citrate neutre de sodium empêche l'ion calcium d'exercer sa spécificité d'action sur le nerf vague comme sur le cœur : dans ces conditions, le citrate de sodium se comporte, au point de vue physiologique, comme un véritable décalcifiant. Une dose convenable de $CaCl^2$ triomphe de l'action empêchante du citrate;

11° Les ferro et ferri-cyanures de Na, sels à radical acide polyvalent comme le citrate, n'exercent pas, comme ce sel, soit en circulation artificielle, soit en injection intra-vasculaire, — et à des concentrations moléculaires même supérieures, — d'action nocive sur le cœur ou sur son appareil inhibiteur. L'action nocive qu'exerce le citrate vis-à-vis du cœur et de son appareil nerveux d'arrêt n'est donc pas la conséquence des qualités physiques propres dont jouit le radical acide citrique, à titre d'ion négatif plurivalent, mais relève bien d'un mécanisme proprement chimique d'immobilisation du calcium ;

12° Une circulation artificielle de NaCl à 6 p. 1.000 s'effectuant à travers le cœur de grenouille *en cycle fermé*, ne supprime pas, comme dans les conditions du lavage par NaCl *à liquide perdu*, le fonctionnement de l'appareil cardio-modérateur. L'action suspensive exercée sur le pouvoir cardio-inhibiteur du vague par les solutions isotoniques de sels de sodium, employées comme liquides de circulation artificielle à travers le cœur, tient donc à la soustraction par le lavage d'une subs-

tance nécessaire à la production de l'inhibition cardiaque, substance *spécifique* que tous les faits précédents démontrent être le calcium.

En résumé, tout un ensemble de faits expérimentaux complémentaires et solidaires les uns des autres concourt à démontrer que le calcium est une condition chimique nécessaire de l'inhibition cardiaque. Le calcium n'est pas seulement un agent modérateur d'activité cellulaire (J. Lœb, L. Sabbatani); il apparaît ici plus encore : c'est la condition même, la condition spécifique du fonctionnement de l'appareil nerveux cardio-inhibiteur.

2. — Influence du calcium sur l'apparition ou l'exagération du ralentissement expiratoire du cœur chez le chien. (En collaboration avec C. Pezzi.) *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XV, mai 1913, 485-492

Le chlorure de calcium fondu, à la dose de 0 gr. 04 par kilogramme d'animal, fait apparaître ou exagère le ralentissement expiratoire des battements cardiaques chez le chien.

Cette action particulière du $CaCl^2$ ne se manifeste plus après la double vagotomie ou l'atropinisation ; elle s'exerce donc par l'intermédiaire de l'appareil nerveux cardio-inhibiteur.

Le $CaCl^2$ augmente, chez le chien, l'excitabilité du vague ou des ganglions intracardiaques et permet ainsi au centre modérateur bulbaire de réaliser, dans ses périodes d'activité, c'est-à-dire après l'expiration, un ralentissement expiratoire du cœur plus accentué qu'à l'état normal.

3. — Les trémulations fibrillaires du cœur de chien sous l'influence des métaux acalino-terreux. (En collaboration avec C. Pezzi.) *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 2 décembre 1911, t. LXXI, p. 560.

Les chlorures des métaux alcalino-terreux (à l'exception du strontium) provoquent, en injection intra-veineuse chez le chien, l'arrêt du cœur en trémulations fibrillaires.

La fibrillation est tantôt exclusivement ventriculaire ($MgCl^2$) tantôt ventriculaire et auriculaire à la fois ($CaCl^2$, $BaCl^2$).

L'aspect du cœur en trémulation n'est pas le même suivant le poison injecté. L'organe est en *diastole* avec $CaCl^2$, en systole avec $BaCl^2$, et dans un état intermédiaire entre la systole et la

diastole avec le $MgCl^2$. Ces derniers faits constituent une notion intéressante sur le phénomène de la fibrillation : ils montrent que celle-ci peut se greffer sur une phase quelconque de la révolution cardiaque (systole ou diastole).

III. — L'OR COLLOIDAL

1. — Action pharmacodynamique comparée de l'or à l'état colloïdal et à l'état de sel soluble. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 25 mars 1915, t. CLX. p. 404.

2. — Mode d'action de l'or colloïdal; production des effets cardiaques par les particules de métal non dissoutes. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 21 juin 1915, t. CLX, p. 187.

Ces deux travaux ont déjà été analysés dans le chapitre de Pharmacologie générale.

3. — Données expérimentales relatives à l'or colloïdal. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 10 août 1915, t. LXXIV, p. 183.

4. — Etude expérimentale sur l'or colloïdal. *Presse médicale* n° 43, 16 septembre 1915

Ce travail constitue la première étude pharmacodynamique détaillée de l'or colloïdal. Il fournit des documents sur la toxicité de l'or colloïdal *bleu*, son action sur le sang, les secrétions, la température, le cœur et les vaisseaux, sa destinée dans l'organisme et enfin le mécanisme de son action antitoxique. On trouvera également dans cette étude une technique de recherche de l'or dans le sérum, l'urine et les matières fécales, permettant de déceler qualitativement de faibles quantités de ce métal.

IV. — LES PHOSPHATES DE SODIUM

(En collaboration avec M. V. Pachon.)

Toxicité pour le cœur, en circulation artificielle, des solutions isotoniques de phosphates de sodium. Son mécanisme décalcifiant. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVI, 1909, 384..

La décalcification, processus toxique cardiaque. Toxicité des phosphates neutres et basique de sodium pour le cœur isolé. Son mécanisme décalcifiant. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1909, 1025-1034.

Les données établies par ce travail peuvent se résumer dans les propositions suivantes :

1° Les solutions isotoniques des phosphates mono-, di- et tri-sodiques sont toxiques pour le cœur isolé;

2° La toxicité du phosphate mono-sodique tient à sa nature acide propre ;

3° La toxicité cardiaque des solutions isotoniques de phosphates di- et tri-sodiques, employées comme liquides de circulation artificielle à travers le cœur de la grenouille, est nettement atténuée du fait de la saturation de ces solutions par CO^2;

4° Les solutions isotoniques de phosphates di- et tri-sodiques, contenant de faibles doses de calcium dissous en présence de CO^2, permettent, employées comme liquides de circulation artificielle pour le cœur, un fonctionnement cardiaque énergique et régulier.

Ces derniers faits constituent la preuve directe que les solutions de phosphates di- et tri-sodiques exercent leur toxicité vis-à-vis du cœur isolé par un mécanisme décalcifiant.

Utilisées seules, les solutions de phosphates di- et tri-sodiques précipitent le Ca et le cœur s'arrête en diastole. Si la solution est saturée de CO^2, elle perd la propriété de précipiter le Ca et elle cesse d'être toxique pour le cœur. L'innocuité des solutions de phosphates di- et tri sodiques saturées de CO^2 explique l'apparente contradiction entre la toxicité de ces sels sur le cœur isolé et leur innocuité *en injection intravasculaire*. C'est que, dans le sang, les phosphates di- et tri-sodiques trouvent du CO^2 en abondance et perdent, de ce fait, leur pouvoir décalcifiant ; le fonctionnement cardiaque ne saurait donc être troublé.

En résumé, le mécanisme de l'action tonique exercée par les phosphates neutre et basique de soude sur le cœur isolé permet d'affirmer que la décalcification constitue un véritable processus toxique cardiaque. Cette donnée intéresse au plus haut point la pharmacodynamie comme la médecine pratique. Elle peut éclairer la pathogénie de divers troubles cardiaques et en guider la thérapeutique.

V. — COMPOSÉS ACYCLIQUES

2. — Influence directe de l'émétique sur le calibre des vaisseaux pulmonaires. *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, LXIII, 1906, 647, 2e vol.

Des circulations alternatives du liquide de Ringer-Locke et de ce même liquide additionnée de tartre stibié, faites dans le poumon de lapin et de cobaye, m'ont prouvé que l'écoulement se ralentissait pendant le passage du liquide nourricier chargé d'émétique. Il se produit donc, sous l'influence de ce poison et par *action directe*, une diminution du calibre des vaisseaux pulmonaires. Dans l'action décongestive des vomitifs sur le poumon, il y a lieu d'accorder une place à ce mécanisme, concurremment à d'autres qui peuvent intervenir.

2. — Trémulations fibrillaires du cœur du cobaye sous l'influence du chloroforme. (En collaboration avec M. V. Pachon.) *C. R. Soc. Biol.*, LXVI, p. 90.

Ces recherches ont fait connaître chez le cobaye un mode particulier de réactivité cardiaque qui n'avait pas encore été signalé.

L'insufflation d'un air chargé de vapeurs de chloroforme dans le poumon du cobaye soumis à la respiration artificielle provoque des *trémulations fibrillaires* dans le cœur de cet animal.

La fibrillation apparaît rapidement après une période d'accélération préalable. Elles est limitée aux ventricules dont les vaisseaux superficiels sont très dilatés, et persiste, que l'on supprime ou que l'on continue les inhalations de $CHCl^3$. Le maintien de la respiration artificielle, avec suppression du chloroforme, ne rétablit pas le cœur.

Le mode réactionnel particulier du cœur de cobaye au chloroforme paraît spécial à cet anesthésique. Il ne se retrouve pas dans la mort par inhalation artificielle d'éther ou par asphyxie : dans ces deux cas, le cœur du cobaye, comme celui des autres animaux, meurt en diastole.

VI. — COMPOSÉS CYCLIQUES

1. — L'éthérification du thymol comme moyen de supprimer sa toxicité sur le centre respiratoire bulbaire. (En collaboration avec M. Ch. Vichniac.) *Réunion biologique de Nancy*, 12 juillet 1920.

Le thymol, en solution dans l'huile et à la dose intra-veineuse de 0 gr. 06 par kilogramme d'animal, arrête immédiatement la respiration chez le chien par paralysie du centre respiratoire bulbaire. Cette action est d'une netteté remarquable et constitue un critère excellent pour comparer ce phénol à des produits dérivés, dans le but de saisir un lien entre la constitution chimique et l'effet physiologique. Dans cet ordre d'idées, nous avons cherché quelles modifications il faut apporter à la molécule thymolique pour supprimer son effet toxique sur la respiration. Parmi les nombreux corps que nous avons préparés nous-mêmes dans ce but, nous n'avons retenu que les éthers méthylique et éthylique du thymol ($C^{10}H^{13}O.CH^{3}$ et $C^{10}H^{13}O.C^{2}H^{5}$). Ces deux corps sont tout à fait inoffensifs vis-à-vis du centre respiratoire bulbaire. L'éthérification a donc supprimé un élément de toxicité de la molécule thymolique. Il convient de noter ici que l'addition de soude ne produit pas le même résultat. En effet, le thymolate de sodium est très violemment toxique; à très faibles doses (0,02 par kilogramme), par voie intra-veineuse, il arrête immédiatement la respiration et le cœur.

2. — Convulsions provoquées par l'éther méthylique du thymol. *Démonstration au Congrès de Physiologie*, Paris 1920.

On sait que le thymol ne produit pas de phénomène d'excitation sur le système nerveux central (Husemann et Valverde); à cet égard, il diffère notablement du phénol qui est un convulsivant énergique. Mais il suffit d'éthérifier le thymol avec l'alcool méthylique pour faire apparaître un pouvoir convulsivant extrêmement énergique (expériences sur le chien).

Ce résultat suggérait immédiatement l'idée que l'action excitante du phénol ordinaire sur le système nerveux devait s'exalter dans les éthers alkyliques de ce corps. Des essais faits avec l'anisol et le phénétol n'ont pas confirmé cette hypothèse.

3. — Sur un cas d'empoisonnement mortel par application d'une pommade au naphtol B. *Société de Thérapeutique*, 8 mars 1922.

Cette observation constitue le deuxième cas, connu dans la science, d'empoisonnement mortel par le naphtol B, utilisé en application externe. Il se rapporte à un enfant de 5 semaines, qui présenta tous les symptômes classiques de l'intoxication naphtolée, telle qu'on la connaît chez l'animal. Une quantité de pommade contenant environ 1 gramme de naphtol B a suffi pour provoquer la mort.

VII. — SUBSTANCES EXTRACTIVES VÉGÉTALES OU ANIMALES

1. — La vératrine. Influence de la vératrine sur la forme de la contraction cardiaque. — Contribution à l'étude du tétanos du cœur. (En collaboration avec M. V. Pachon.) *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXII, 1907, 943.

Le tétanos du cœur est un phénomène encore discuté; aussi avons-nous cru intéressant de signaler un fait qui s'y rattache étroitement.

Si, dans le système coronaire du cœur isolé de lapin, nous faisons circuler du liquide de Ringer-Locke additionné de vératrine, la contraction se développe avec les particularités suivantes : la ligne d'ascension a l'aspect d'un escalier et est constituée par une série de secousses dissociées; ensuite apparaît un plateau horizontal suivi d'une ligne de descente sur laquelle on remarque une ondulation secondaire analogue à celle de la secousse du muscle squelettique vératrinisé. La contraction a donc un aspect tétaniforme.

Comment expliquer ce tétanos? La résistance du muscle cardiaque à la tétanisation est attribuée à l'existence d'une phase réfractaire. Mais celle-ci diminue lorsque le cœur devient plus excitable. Or, la vératrine accroît, on le sait, considérablement l'excitabilité des muscles. Il est donc possible que, la phase réfractaire diminuant, le cœur obéisse à un plus grand nombre d'excitations venues de ses centres ganglionnaires ou produites par les variations de son métabolisme, et que la contraction prenne l'aspect d'un tétanos.

Influence de la vératrine sur le pouvoir cardio-inhibiteur du pneumogastrique chez la grenouille. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LVIII, 1906, 1125.

Influence de la vératrine sur le pouvoir cardio-inhibiteur du pneumogastrique chez les mammifères. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LVIII, 1906, 89.

Influence de la vératrine sur le pouvoir cardio-inhibiteur du pneumogastrique. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1907, p. 51.

Chez la grenouille, une solution de vératrine, instillée sur le cœur ou injectée dans les sacs lymphatiques, fait disparaître la manifestation du pouvoir cardio-inhibiteur du pneumogastrique. Un courant de fréquence et intensité appropriées qui, antérieurement, produisait l'arrêt cardiaque, cesse d'être efficace après l'intoxication.

Chez les *mammifères*, le poison injecté dans les veines n'a pas des effets aussi nets que chez les batraciens. Néanmoins, sous son influence, le vague perd en partie sa puissance d'arrêt. L'action est durable chez la grenouille et fugace chez les mammifères.

Au cours de cette étude, nous avons constaté que les nerfs pneumogastrique, glosso-pharyngien, laryngé inférieur et hypoglosse, chez la grenouille, peuvent présenter au point de vue de leurs apports réciproques des dispositions variables. La plus fréquente est celle qu'indique Schenck (*Physiologisches Practicum*).

2. La choline

(En collaboration avec M. V. Pachon)

Sur l'action vaso-constrictive de la choline. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXII, 1909, 218.

Depuis les recherches initiales de Gaehtgens (1870) et de Bœhm (1885), de multiples travaux avaient été publiés sur l'action cardio-vasculaire de la choline. On ne pouvait cependant pas dire que ce fut là un problème résolu Les opinions les plus contradictoires avaient été émises. Si les uns, en effet, attribuaient à la choline une action hypotensive et l'envisageaient comme un dépresseur cardiaque ou un vaso-dilatateur, d'autres, au contraire, pensaient avoir démontré que la choline est un agent vaso-constricteur, nettement hypertensif.

Le premier résultat de nos recherches a été de démontrer que l'influence de la dose est un élément qui intervient d'une façon tout à fait prépondérante pour déterminer la nature des réactions cardio-vasculaires de la choline. Des doses de 1 à 2 milligrammes par kilogramme, chez le chien chloralosé ou curarisé, injectées par la veine saphène, produisent un effet hypotenseur *exclusif*, immédiat et passager. Des doses supérieures à 2 milligrammes par kilogramme d'animal (soit 4 à 5 milligrammes) produisent sur la tension artérielle une action plus complexe : l'effet initial hypotenseur, très passager, est suivi immédiatement d'un *effet secondaire hypertenseur* de durée beaucoup plus longue.

Nous avons montré, en outre, que, en dehors des troubles cardiaques immédiats à effet hypotenseur produit par la choline, celle-ci exerce, en fait, une action vaso-constrictive qui, parfois contrebalancée et masquée par les troubles cardiaques, peut être, en revanche, assez énergique pour déterminer le sens de variation, c'est-à-dire l'élévation de la pression artérielle. C'est cette action vaso-constrictive, admise par les uns et niée par les autres, qui se trouve mis *objectivement* en évidence avec une netteté indiscutable par divers ordres d'expériences dans lesquelles nous avons associé l'inscription volumétrique du rein à l'inscription manométrique de la pression carotidienne ou fémorale.

Additions d'effet hypertenseurs de choline et d'adrénaline. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVII, 1909, 277.

Comme conséquence de l'action vaso-constrictive du chlorhydrate de choline, il découle que cette substance doit, dans des conditions appropriées, exercer sur la pression artérielle une action hypertensive s'ajoutant à celle propre de l'adrénaline. La réalité de tels effets additifs peut être manifestement mise en évidence chez le chien atropinisé Il n'y a donc pas lieu de considérer, ainsi que l'ont fait quelques auteurs, la choline et l'adrénaline comme ayant des effets antagonistes.

Choline et glandes hypotensives. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVIII, 1910, 156.

(Ce travail et le suivant intéressent la physiologie plus que la pharmacodynamie. Toutefois nous les avons laissés à ce chapitre pour ne pas les séparer des autres recherches sur la choline).

La choline, susceptible à très faible dose de produire un effet hypotenseur exclusif, immédiat et passager, intervient-elle dans l'action hypotensive des extraits glandulaires hypotenseurs?

On sait que Mott et Halliburton ont démontré que la choline n'a plus aucun effet hypotenseur chez l'animal atropinisé. Or, L. Ilaskovec, K. Svehla, E. A. Schäfer et S. Vincent. S. Vincent et W. Sheen ont prouvé de leur côté que divers extraits glandulaires hypotenseurs conservent leurs effets chez l'animal atropinisé. Il était donc établi que la choline ne prend pas une part prépondérante dans l'action dépressive glandulaire. Mais que la choline ne joue aucun rôle ou qu'elle joue un rôle faible, à la vérité, mais appréciable, cela ne pouvait être décidé qu'en sachant si l'atropine, qui fait disparaître tout effet hypotenseur de la choline, laisse persister *tout* ou seulement *parti* de l'effet hypotenseur des extraits glandulaires.

Il s'imposait donc d'étudier comparativement, comme nous l'avons fait, la *grandeur* de l'action hypotensive produite par les extraits glandulaires hypotenseurs *avant et après atropinisation*. Nous avons constaté que l'effet hypotenseur, *primitivement manifesté* par les extraits de pancréas, de thymus, de thyroïde, *persiste dans son intégralité* (à la fois comme intensité et comme durée) après atropinisation préalable. La chute de pression et l'évolution du phénomène, *différentes, d'ailleurs, pour les extraits de glandes différentes*, sont tout à fait superposables pour un même extrait glandulaire chez l'animal normal et chez l'animal atropinisé.

La choline ne représente donc, à aucun degré, l'élément hypotenseur du thymus, de la thyroïde et du pancréas.

Choline et ovaire. Persistance de l'effet hypotenseur ovarien chez l'animal atropinisé. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVII, 1910, 223.

L'épreuve de l'atropine, qui suffit à décider que la choline n'intervient pour rien dans l'action hypotensive des extraits de thymus, de thyroïde et de pancréas, n'avait pas encore été faite pour l'extrait d'ovaire.

Nos expériences ont montré que l'action hypotensive de l'extrait d'ovaire, primitivement manifesté chez le chien normal, *persiste* et persiste *dans son intégratité* chez l'animal atropinisé. La choline n'est donc pas l'élément hypotenseur de l'ovaire.

3. L'extrait physiologique de digitale

Action cardiaque comparée de l'extrait physiologique de digitale et des autres préparations digitaliques. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 2 sept. 1912, t. CLV, 509.

On sait que les médicaments désignés par E. Perrot et A. Goris sous le nom *d'extraits physiologiques* ont pour caractéristique d'être retirés des végétaux à l'abri de la chaleur et des modifications diastasiques survenant après la récolte dans les principes constituants. Il est intéressant pour le médecin de savoir si ce mode spécial d'extraction confère à ces préparations une action pharmacodynamique propre et susceptible de les individualiser par rapport aux médicaments galéniques et aux substances définies déjà connues. Dans cet ordre d'idées, V. Pachon et E. Perrot ont montré qu'une solution d'extrait de café vert et une solution de caféine, à dose égale de principe actif, n'ont pas un action cardio-vasculaire identique. De mon côté, dans le but d'apporter une contribution à ce même problème, j'ai étudié comparativement les effets cardiaques de l'extrait physiologique de digitale et des autres médicaments retirés de cette plante.

L'extrait physiologique se comporte comme les autres digitaliques, en ce qui concerne l'action cardiotonique et l'augmentation d'excitabilité de l'appareil cardio-inhibiteur. Il diffère des autres digitaliques par les particularités suivantes : il a un moindre effet ralentissant sur le rythme cardiaque, une moindre aptitude à provoquer de l'arythmie extrasystolique. Enfin, au lieu d'arrêter le cœur en systole avec des trémulations fibrillaires, il l'arrête en *diastole* sans trémulations fibrillaires.

4. La caféine

Du rôle de la caféine dans l'action cardiaque du café (en collaboration avec M. Tiffeneau). *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 29 juillet 1912, t. CLV, p. 362.

Du rôle de la caféine dans l'action exercée par le café sur le cœur, le rein et le système nerveux. (En collaboration avec M. Tiffeneau). *Bulletin Soc. Hyg. alim.*, III, p. 577.

Etude pharmacodynamique et diététique du café. *Biologie médicale*, février 1913.

La question de savoir si la caféine intervient d'une manière prépondérante dans l'action pharmacodynamique du café a provoqué de nombreux travaux sans recevoir une solution définitive. Nous avons repris ce problème en adoptant des critères précis de comparaison entre le café et son alcaloïde et nous avons pu apporter des résultats décisifs correspondant aux trois actions fondamentales du café : l'action *cardiaque*, l'action *diurétique* et l'action *sur le système nerveux*.

Sur le cœur isolé de lapin, la caféine et les divers cafés exercent une action manifestement toxique. Ce fait, énoncé simplement à titre documentaire, ne permet aucune conclusion sur l'action cardiaque de ces produits dans les conditions où ils sont utilisés chez l'homme. *In vivo*, chez le chien, la caféine accélère notablement les battements du cœur et c'est là, d'ailleurs, la seule particularité vraiment nette de l'action cardiaque de cette substance. Cette influence accélératrice se retrouve intégralement après l'injection de café ordinaire. Elle fait totalement défaut avec le café décaféiné. La caféine est donc l'agent principal de l'action cardiaque du café.

L'étude du rôle de la caféine dans l'*action diurétique* du café a été effectuée chez des chiens chloralosés dont la sécrétion urinaire était inscrite dans le dispositif rhéographique de Gley. Avec le café ordinaire, injecté dans les veines, on observe tout d'abord, pendant deux ou trois minutes, une diminution de l'écoulement de l'urine. Ce ralentissement initial correspond aux troubles cardiaques passagers provoqués par des substances, telles que les sels de potassium, contenues dans le liquide injecté. Mais bientôt le régime primitif de sécrétion réapparaît et celle-ci ne tarde pas à s'accroître dans de considérables proportions. Par exemple, un animal qui fournit normalement 3 gouttes d'urine par minute en donne jusqu'à 24 quelque temps après l'injection. Avec le café décaféiné, on observe encore et pour les mêmes raisons que précédemment, un ralentissement initial de la diurèse, puis celle-ci se rétablit et dépasse légèrement son taux primitif. Par exemple, un chien qui sécrète normalement 3 gouttes par minute en donne 4 à 6 après l'injection du café décaféiné. Chez ce même animal, l'injection ultérieure de café ordinaire porte la sécrétion de 4 gouttes par minute à 25 gouttes.

Il résulte de ces divers faits que la décaféinisation fait perdre

au café la majeure partie de ses effets sur la secrétion rénale et que la caféine est l'agent, sinon exclusif, tout au moins principal de l'action diurétique du café.

Le rôle de la caféine dans l'action du café *sur le système nerveux* a été examiné tout d'abord sur des chiens chloralosés et trépanés dont l'excitabilité du gyrus sigmoïde était déterminée avant et après l'injection de caféine, de café ordinaire ou de café décaféiné. Ces trois substances se sont comportées d'une manière à peu près identique : elles n'ont pas modifié l'excitabilité des centres psycho-moteurs ou l'ont diminué légèrement. Ces essais ne permettent donc aucune conclusion relativement au problème qui nous occupe. Des expériences relatives à l'excitabilité médullaire sont au contraire très probantes. Chez le chien et chez la grenouille l'infusé de café à 25 % exagère l'excitabilité médullaire. L'attouchement de la peau ou un choc porté sur la table d'expérience provoquent des phénomènes tétaniques généralisés analogues à ceux de la strychnine. Le café décaféiné, quelle que soit la dose employée, ne provoque ni exagération des réflexes, ni *a fortiori* de phénomènes spasmodiques.

Chez la grenouille et chez le chien, la caféine est donc l'agent principal de l'hyperexcitabilité médullaire produite par le café.

5. La pilocarpine

Modification, sous l'influence de la pilocarpine, de la réaction ventriculaire consécutive à la fibrillation des oreilettes chez le chien. *Réunion biologique de Nancy*, 15 juillet 1913, *in Comptes rendus Société Biologie*, 1913, p. 285.

Influence de la fibrillation expérimentale des oreillettes sur le rythme ventriculaire du cœur affaibli delapin et du cœur de chien pilocarpiné. *Congrès international de médecin de Londres*, 1913, Section VI.

Sur la fibrillation expérimentale des oreillettes. *Presse médicale*, 17 janvier 1914, n° 5, p. 41.

Depuis les travaux de Philips et L. Fredericq, on sait que la fibrillation des oreillettes rend irréguliers et plus fréquents les battements des ventricules. J'ai montré que, chez le chien

pilocarpiné, la trémulation des oreillettes provoquée électriquement, engendre un rythme ventriculaire différent de celui qu'ont décrit Philips et Fredericq : les ventricules sont irréguliers comme chez le chien normal, mais, au lieu d'être accélérés, ils battent *avec une lenteur encore plus grande qu'avant la fibrillation auriculaire.*

Il convient de bien spécifier ici que le ralentissement ventriculaire observé pendant la trémulation des oreillettes, chez le chien pilocarpiné, ne doit pas être considéré comme une coïncidence pure et simple entre l'effet spécifique de la pilocarpine et la fibrillation. En effet, il résulte de mes expériences que la fibrillation exagère la bradycardie pilocarpinique antécédente et il y a, de toute évidence, un rapport de cause à effet entre la trémulation auriculaire et le ralentissement des ventricules.

Ce rapport est facile à saisir. On sait que la section ou l'altération du faisceau de His empêche la fibrillation des oreillettes de produire l'affolement des ventricules. Or la pilocarpine diminue la conductibilité du pont atrio-ventriculaire. Il est donc naturel que, sous l'influence du block plus ou moins accentué réalisé par l'alcaloïde, la fibrillation des oreillettes ne produise pas l'affolement des ventricules. Les ondulations multiples mais très faibles parties de l'oreillette ne parviennent pas à franchir qu'en très petit nombre le faisceau unissant et le rythme ventriculaire se trouve encore plus lent qu'antérieurement.

Cette coïncidence de fibrillation auriculaire et de rythme lent des ventricules, non encore réalisée expérimentalement avant mon travail, était cependant connue des cliniciens dans certains cas d'arythmie perpétuelle. Mes résultats fournissent l'explication de cette modalité de l'arythmie perpétuelle : la fibrillation auriculaire coïncide alors avec un trouble de la conductibilité du faisceau de His.

6. Nucléniate de soude

Action vaso-constrictive du nucléinate de soude sur le rein. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 29 janvier 1917, t. CLXIV, 246.

Chez le chien chloralosé, le nucléinate de soude, à la dose de 1/20 de milligramme par kilogramme d'animal, exerce

une action vaso-constrictive sur le rein. Cet effet se localise d'une manière élective sur cet organe et ne diffuse pas sur d'autres territoires vasculaires. Il persiste chez les animaux ayant subi la section de la moelle au-dessous du bulbe ou à diverses hauteurs de la colonne cervico-dorsale ; il est donc indépendant des centres encéphalo-médullaires. L'altération de la solution de nucléinate avec mise en liberté de l'acide phosphorique n'empêche pas cette solution de produire de la vaso-constriction rénale. Les phénomènes de tachyphylaxie observés avec le nucléinate par rapport à l'action hypotensive de ce corps n'existent pas par rapport à son action vaso-constrictive rénale.

7. Indosés organiques du gui

Vaso-constrictive rénale produite par les indosés organiques du gui. (En collaboration avec M. L. Niquet). *Réunion biologique de Nancy, in Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXXXIII, 1920, 153.

L'étude de l'indosé organique du gui nous a permis de constater un effet circulatoire encore inconnu de cette plante et consistant en une vaso-constriction produite électivement sur le rein.

Pour préparer l'indosé organique du gui, on dissout 100 grammes d'extrait hydroalcoolique de gui de peuplier dans 200 cm3 d'alcool à 48 p. 100. La solution est alors additionnée de 900 grammes d'alcool à 95 degrés. Un précipité se forme, constitué par des matières albuminoïdes coagulées et des saponines. Le liquide clair filtré est évaporé dans le vide. Le résidu de l'opération est dissous dans l'eau, on acidifie par de l'acide chlorhydrique et on épuise par l'éther qui enlève la chlorophylle et les sels organiques. Le liquide est alcalinisé, puis traité de nouveau par l'éther qui entraîne les alcaloïdes. Après cette opération, il ne reste plus que les indosés organiques du gui. Pour les extraire, le liquide est additionné du tiers de son volume d'acétone et saturé par un excès de sulfate d'ammoniaque. L'acétone, insoluble dans ces conditions, se sépare et entraîne avec elles les indosés organiques du gui. L'acétone est évaporée, le résidu est repris deux fois par l'acool à 95 degrés pour purification et enfin on le dissout dans 50 cm3 de liquide hydracétonique (eau 25 cm3, acétone

25 cm3). Cette solution hydroacétonique constitue un liquide limpide et noirâtre et c'est lui qui a été utilisé pour nos expériences.

La dose de 1/20 de cm3 de cette solution par kilogramme d'animal, par voie intra-veineuse, ne produit aucune modification de la pression, mais provoque une forte diminution du volume du rein, ce qui dénote un rétrécissement des vaisseaux de cet organe. Cet effet vaso-constricteur ne s'épuise pas après la première injection. On peut le faire réapparaître plusieurs fois de suite, à 5 ou 6 minutes d'intervalle, par injection de nouvelles doses. Il affecte électivement les vaisseaux rénaux et s'exerce sans intervention du système nerveux central.

La notion de l'action vaso-constrictive du gui sur le rein, en dehors de son intérêt théorique, présente aussi un intérêt pratique : il n'est pas inutile de connaître cette particularité pharmacodynamique de cette plante, si fréquemment employée dans les néphrites chroniques à forme hypertensive.

8. Principe vaso-constricteur du genêt

Présence d'un principe vaso-constricteur puissant dans le genêt à balai (en collaboration avec M. Ch. Vischniac). *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 25 novembre 1922, t. LXXXVII, 1116.

La préparation qui nous a permis de découvrir dans le genêt à balai un principe vaso-constricteur extrêmement puissant est la suivante : la plante est récoltée au moment de la floraison et desséchée dans un courant d'air chaud, ne dépassant pas 40°. La tige, privée de ses fleurs et concassée, est épuisée par du chloroforme et ensuite par l'éther et exposée à un courant d'air pour éliminer les dernières traces du solvant. On pulvérise de nouveau la plante de manière à la transformer en une poudre impalpable et on l'épuise à l'eau dans un appareil genre Soxhlet. On suit la marche de l'épuisement par des essais physiologiques fréquents et on l'arrête lorsque la vapeur d'eau n'entraîne pratiquement plus de principe actif. Le liquide recueilli est concentré dans un appareil à vide (à 10-15 cm de pression environ), de manière à obtenir une préparation suffisamment chargée en substances vaso-constrictive. La préparation ainsi obtenue a servi à nos essais physiologiques.

Chez le chien chloralosé, l'injection intra-veineuse d'une quantité de solution correspondant à o gr. o1 de plante par kilogramme d'animal, produit simultanément une élévation de la pression artérielle et une diminution du volume rénal, ce qui dénote une vaso-constriction. Cet effet s'obtient également par administration *sous-cutanée* de notre préparation, mais avec une dose quinze fois plus élevée.

La vaso-constriction est tellement intense qu'on peut la constater *de visu* sur l'oreille du lapin, la crête du coq et la peau de l'homme après l'injection de quelques gouttes de notre produit.

Si on compare l'action du genêt à celle des drogues vasoconstrictives considérées comme les plus puissantes, c'est-à-dire l'ergot de seigle et le tissu surrénal on constate que le seuil de l'effet vaso-constricteur est obtenu avec o gr. o1 de genêt (tiges), o gr. o1 à o gr. o15 de capsules surrénales et o gr. o5 d'ergot. Le genêt possède donc un pouvoir vaso-constricteur au moins égal à celui du tissu surrénal et 5 fois supérieur à celui de l'ergot de seigle.

L'étude des variations de débit dans des organes isolés irrigués comparativement par des liquides nutritifs ordinaires ou avec ces mêmes liquides additionnés de genêt, montre que l'action vaso-constrictive de cette plante est d'origine périphérique. D'ailleurs, des expériences faites sur le chien en utilisant le procédé de Nolf confirment pleinement cette manière de voir.

9. La filicine

La circulation entéro-hépatique de la filicine. Explication de son efficacité dans la distomatose du mouton. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 20 janvier 1923, t. LXXXVIII, 71.

La filicine, introduite dans la duodénum, chez des moutons atteints de distomatose et à canal cholédoque ligaturé, tue les parasites contenus dans le foie de ces animaux. Ce résultat prouve que la fougère mâle, dans les condition ordinaires de son emploi en thérapeutique vétérinaire (ingestion), agit en passant dans le sang et ensuite dans la bile où les douves sont immergées,

La certitude absolue du passage de la filicine dans la bile m'est fournie par l'expérience suivante. Je fais ingérer à un

chien un gramme d'extrait éthéré de fougère mâle par kilogramme d'animal. Je recueille le lendemain la bile contenue dans la vésicule et les voies biliaires et j'immerge dans ce liquide trois douves vivantes. Après 18 heures d'immersion, les parasites sont morts. La filicine passe donc dans la bile et elle y passe en quantité notable.

Cette excrétion de la filicine par le foie est élective. On ne trouve cette substance, après administration de fougère, dans aucune sécrétion autre que la bile, tout au moins en employant les douves vivantes comme réactif.

Cet ensemble de résultats montre que la présence de filicine dans la bile n'est pas un cas banal de l'élimination d'un médicament par une sécrétion. Il s'agit d'un phénomène analogue à celui que Schiff et surtout Wertheimer ont décrit pour les sels biliaires sous le nom de *circulation entéro-hépatique*. Tout comme certains éléments normaux de la bile, la filicine est résorbée en forte proportion à la surface de l'intestin, passe dans le sang, puis dans les voies biliaires et retourne à l'intestin pour recommencer le même cycle. Installées dans un segment de ce *circulus*, les douves subissent une imprégnation prolongée par le principe toxique et ainsi s'explique l'efficacité de la fougère mâle dans la distomatose.

PHYSIOLOGIE

RECHERCHES SUR LE MUSCLE

Le tremblement physiologique. *Thèse de doctorat*, 20 tracés graphiques. Paris, Rousset, 1904.

Ce travail est consacré à l'étude des oscillations décrites autour de la position d'équilibre par un segment du corps maintenu volontairement en attitude apparemment fixe. Ces oscillations (*tremblement physiologique*) sont d'habitude invisibles à la simple inspection, mais on les décèle et on peut les inscrire chez tous les individus en les amplifiant avec une instrumentation appropriée.

Caractères graphiques du tremblement. — La fréquence des oscillations est de 4 à 8 par seconde. L'amplitude est très inégale d'une oscillation à l'autre. La forme ne présente pas de caractères fixes : la ligne d'ascension et celle de descente ont une obliquité très différente, suivant l'ondulation considérée.

Facteurs d'influence. — Les divers articles du corps humain sont animés d'un tremblement à caractères différents. Par exemple, le tremblement du membre inférieur (levier fixé au cou-de-pied) est plus ample et moins rapide que celui du membre supérieur (levier fixé au poignet).

La taille, l'âge, le sexe n'ont pas d'influence bien nette.

La force musculaire de la région examinée est un facteur important au point de vue de l'amplitude. Chez un individu présentant accidentellement une différence de vigueur entre deux régions symétriques, le tremblement est plus ample du côté le plus faible.

Le travail statique, à mesure qu'il se prolonge, fait croître l'amplitude sans modifier le rythme. Pour un travail statique d'égale durée, l'amplitude augmente avec la progression des charges soutenues.

La température du membre examiné produit des modifications de la hauteur des oscillations. Celle-ci augmente considérablement en refroidissant la région par des pulvérisations d'éther ou de chlorure d'éthyle.

Les modificateurs névro-musculaires (strychnine, caféine, bromure de K, etc.), administrés à doses thérapeutiques, n'ont produit aucun changement appréciable.

Les influences psychiques peuvent avoir un retentissement sur le graphique. On commande, par exemple, au sujet de choisir mentalement et à l'insu de l'expérimentateur un objet entre plusieurs qui lui sont présentés. On inscrit alors son tremblement, puis on fait passer successivement devant ses yeux les objets proposés à son choix. Lorsqu'il voit l'objet choisi, on constate sur le tracé une ondulation plus ample, qui laisse deviner à l'expérimentateur le choix fait par le sujet. Ce phénomène semble se rattacher directement aux mouvements inconscients découverts par Chevreul et réétudiés par Ch. Richet, E. Gley, Preyer, Tarchanoff.

Discussion sur la nature du remblement physiologique. — On sait que le graphique d'un tétanos de muscle *isolé* peut présenter au niveau de son plateau des oscillations résultant du manque de fusion des secousses constituantes.

Des oscillations analogues se retrouvent dans le graphique d'une contraction volontaire et on *admet* qu'elles sont dues à la même cause que dans le tétanos du muscle isolé.

Dans cette conception, le tremblement physiologique s'expliquerait par l'absence de fusion des diverses secousses constituant la contraction volontaire. Aussi bien Marey avait déjà proposé cette interprétation pour les tremblements pathologiques.

Au contraire, Boudet (de Paris) a émis pour expliquer le tremblement en général une théorie qui semblerait pouvoir s'appliquer aux oscillations de la contraction volontaire (tremblement physologique). Un muscle qui se contracte, dit cet expérimentateur, produit une élongation de son antagoniste qui se contracte à son tour et allonge le premier muscle ; de là une série d'oscillations qui constituent le tremblement.

Une expérience personnelle prouve la fausseté de la conception de Boudet (de Paris), en ce qui concerne le tremblement physiologique. Nous avons inscrit le graphique fourni par le crémaster en état de contraction volontaire : ce muscle,

dépourvu d'antagoniste, donne cependant une ligne sinueuse. Dans ces conditions, les oscillations de la contraction volontaire ou tremblement physiologique doivent être rapportées à un manque de fusion des diverses secousses constituant cette contraction.

CIRCULATION

Il convient de rappeler ici les travaux déjà analysés dans d'autres chapitres et qui, en plus de leur intérêt pharmacodynamique, ont un intérêt physiologique.

C'est ainsi que M. V. Pachon et moi avons démontré, à l'aide de la vératrine, la nature tétanique de la contraction cardiaque (p. 36).

J'ai signalé que le potassium et l'ammonium peuvent, dans certaines conditions, produire des arrêts du cœur absolument identiques à ceux que provoque le nerf vague. Sans élucider d'une manière totale le mécanisme intime de l'inhibition cardiaque, ces recherches prouvent tout au moins que celle-ci peut avoir pour cause la libération de l'un de ces métaux ou d'une substance analogue (p. 25).

Les travaux relatifs au calcium, faits en collaboration avec M. V. Pachon, ont montré que ce métal est une *condition chimique* nécessaire du fonctionnement de l'appareil cardio-inhibiteur (p. 28). En collaboration avec C. Pezzi, j'ai prouvé que ce même métal augmente l'excitabilité du pneumogastrique chez le chien (p. 31).

Les travaux qui ne figurent pas dans les chapitres antérieurs sont les suivants :

1. Preuves expérimentales de l'existence d'extrasystoles non suivies de repose compensateur. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 11 novembre 1911, t. LXXI, p. 394.

Interprétation des extrasystoles d'origine ventriculaire non suivies de repos compensateur. Interprétation des extrasystoles interpolées. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 9 décembre 1911, t. LXXI, p. 612.

II. Interprétation des extrasystoles sans repos compensateur et non interpolées. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 16 décembre 1911, t. LXXI, 648.

Les extrasystoles sans repos compensateur. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, n° 3, mars 1912, 18 p. 13 fig.

1° Les extrasystoles sans repos compensateur se divisent en *interpolées* et en *décalantes*.

2° Des excitations électriques portées sur le ventricule de cœurs de grenouille intoxiqués par LiCl, $MgCl^2$, ou par la pilocarpine, font apparaître, à une certaine phase de l'action de ces poisons des extrasystoles interpolées.

3° Sur le cœur de lapin isolé en circulation artificielle, on peut assez fréquemment provoquer l'interpolation.

4° Ce dernier phénomène est dû à la fois à l'existence d'un intervalle suffisant entre deux contractions normales et à une récupération rapide de l'excitabilité cardiaque après l'extrasystole. L'importance de ce dernier facteur est telle que l'interpolation peut se réaliser sur des cœurs *à rythme moyennement fréquent*, mais à période réfractaire très courte.

5° Les extrasystoles *décalantes* s'observent sur des ventricules de grenouilles séparés de l'oreillette par une ligature, ou intoxiqués par KCl, $BaCl^2$ et la cocaïne, poisons provoquant de la dissociation auriculo-ventriculaire.

6° Sur le cœur isolé de lapin, on observe fréquemment, en dehors de toute influence toxique, une allorythmie des diverses cavités : l'excitation électrique du ventricule produit alors un décalage du rythme.

7° Il est possible, par la section des grosses veines, de faire naître dans le cœur de lapin isolé un rythme d'origine *auriculaire*. Dans ce cas, l'excitation de l'oreillette provoque une extrasystole décalante de cette cavité et du ventricule.

8° Les extrasystoles interpolées ou décalantes s'interprètent facilement avec la conception d'Engelmann sur la nature du repos compensateur. Les divers cas d'interpolation sont dus à ce que la stimulation physiologique consécutive à l'extrasystole est efficace, contrairement à ce qui se produit d'habitude; le décalage tient à ce que l'extrapériode a pris naissance sur une région génératrice du rythme ou à rythme autochtone.

9° Rapportées à la clinique, les données fournies par l'étude des extrasystoles expérimentales sans repos compensateur sont susceptibles de conduire à des suggestions intéressantes sur le mode de fonctionnement du cœur humain qui présente ce

phénomène. Alors que l'extrasystole interpolée indique seulement une grande brièveté de la phase réfractaire, combinée en général à un certain degré de ralentissement cardiaque, l'extrasystole décalante est l'indice soit d'un rythme indépendant du ventricule, soit d'une modification dans le lieu d'origine du rythme (oreillettes au lieu des veines), soit enfin de l'apparition d'un stimulus anormal sur les gros vaisseaux générateurs des excitations physiologiques.

2. Sur l'augmentation d'amplitude des extrasystoles après les contractions supplémentaires interpolées. (En collaboration avec M. Tiffeneau.) *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 19 juillet 1913, p. 142.

Contribution à l'étude des modifications de réactivité cardiaque après l'extrasystole. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 mars 1914, t. XVI, p. 156.

a) L'examen des divers facteurs susceptibles d'augmenter sur le cœur isolé de lapin l'amplitude de la contraction cardiaque m'a conduit à cette conclusion que l'amplitude exagérée de la postextrasystole correspond à une action inotrope positive exercée par l'extrasystole sur le myocarde.

b) Dans le cas d'extrasystole interpolée, l'action inotrope positive peut commencer à se manifester non sur la première, mais sur la deuxième contraction postextrasystolique.

c) On sait que la contraction cardiaque qui suit la grande postextrasystole est moins ample que la postextrasystole elle-même; il se produit aussi une série de contraction à amplitude alternativement plus grande et plus faible (*alternance postextrasystolique*). Les petites contractions correspondent à une contractibilité cardiaque diminuée. Donc l'extrasystole engendre des oscillations rythmiques de la contractibilité cardiaque, les systoles qui se produisent dans la phase positive de l'oscillation sont les plus amples et celles qui se produisent dans la phase négative sont plus faibles.

d) On peut observer des oscillations de réactivité cardiaque après des repos diastoliques prolongés apparus indépendamment de toute extrasystole antécédente.

3. Oscillations rythmiques de la tonicité des ventricules sur le cœur isolé de lapin. (En collaboration avec M. Tiffeneau). *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLVIII, 1914, p. 1019.

Oscillations rythmiques de la tonicité et de l'amplitude ventriculaires sur le cœur isolé du lapin. (En collaboration avec M. Tiffeneau.) *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XVII, n° 1, mars 1917, 5.

Les ventricules du cœur isolé de lapin présentent, dans quelques cas exceptionnels et pour un temps très court, des oscillations de la tonicité analogues à celles que Fano a décrites sur les oreillettes de la tortue. Ce phénomène ventriculaire doit vraisemblablement être attribué, conformément à la conception de Bottazzi sur les oscillations du tonus auriculaire, à une activité sarcoplasmatique surajoutée à la fonction fondamentale de la substance anésotrope.

Le ventricule peut également présenter une autre modalité de fonctionnement caractérisé par des oscillations rythmiques de la tonicité et de l'amplitude, l'une augmentant pendant que l'autre diminue. Ce phénomène, moins fugace que le précédent se prolonge pendant un temps assez long, variant entre 5 et 15 minutes. Son interprétation est difficile; néanmoins, on peut dire que tout paraît se passer comme si les stimulations sinusales successives atteignaient le ventricule en diastole avec des alternatives rythmiques d'avance et de retard progressifs.

4. Alternance cardiaque dans le bigéminisme par extrasystoles. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, décembre 1918.

Dans certains cas de bigéminisme par extrasystoles, observés sur le cœur isolé de lapin, les systoles *correspondant au stimulus physiologique normal* présentent une alternance d'amplitude.

Les systoles alternantes sont plus amples que les contractions qui ont précédé ou suivi l'apparition du bigéminisme.

Cette plus grande amplitude des systoles alternantes est due à ce que chacune d'elles est une postextrasystole.

5. Arrêt diastolique des ventricules par fibrillation des oreillettes sur le cœur affaibli du lapin. *Réunion biologique de Nancy*, 15 avril 1913, *in Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1913, 831.

Les travaux de Philips et de L. Fredericq ont montré que la fibrillation auriculaire d'origine électrique produit un rythme rapide et désordonné des ventricules. J'ai constaté, au

contraire, que sur certains cœurs *affaiblis* de lapin, la fibrillation auriculaire provoque l'arrêt des ventricules en diastole. Cet arrêt est objectivement identique à celui des ventricules inhibés par le vague. Il dure autant que la trémulation des oreillettes elle-même. Lorsqu'on cesse d'exciter électriquement ces dernières cavités, elles reprennent leurs contractions coordonnées et les battements ventriculaires réapparaissent immédiatement. Une fois que le cœur a repris son rythme régulier, on peut reproduire l'arrêt ventriculaire par une nouvelle faradiation de l'oreillette. L'atropinisation du cœur montre que l'arrêt ventriculaire décrit ci-dessus est indépendant de toute excitation de l'appareil cardio-inhibiteur. Il résulte vraisemblablement d'une diminution de la conductibilité du faisceau de His, produite par la cause qui a affaibli le cœur; de ce fait, les multiples petites excitations parties des oreillettes trémulantes ne parviennent plus aux ventricules. Il convient de rapprocher cette réaction spéciale du cœur affaibli de lapin de celle que j'ai décrite sur le cœur pilocarpiné; on sait que la pilocarpine empêche également la fibrillation auriculaire de produire le rythme affolé des ventricules.

6. Etude sur quelques particularités physiologiques de l'action cardio-inhibitrice du pneumogastrique chez la grenouille :

I. Du rythme optimum et du seuil de l'excitation. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXIV, 1908, 1156.

II. Influence de l'inanition. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXV, 1908, 58.

III. Comparaison du pouvoir d'arrêt du nerf droit et du nerf gauche. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXIV, 1908, 127.

Contribution à l'étude de l'excitabilité de l'appareil cardio-inhibiteur chez la grenouille. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1909, 216-226.

C'était une idée communément répandue que le pneumogastrique de la grenouille, excité électriquement, présentait une grande inconstance dans la production de son effet cardio-inhibiteur (Borissowitch, M. Schiff, Gaskell, Guyénot). Notre travail, au contraire, démontre que l'excitabilité du vague est subordonnée à un certain nombre de conditions qui, lors-

qu'elles sont respectées, asurent à ce nerf une constance remarquable de ses effets modérateurs cardiaques. En outre, nous avons signalé quelques particularités physiologiques relatives au seuil de l'excitation, et démontré que celles-ci confèrent au pneumo-gastrique des avantages tout à fait précieux pour des recherches expérimentales sur l'inhibition cardiaque.

Les faits objectifs que nous avons mis en lumière peuvent se résumer dans les proportions suivantes :

1° L'inanition est la cause la plus importante d'inexcitabilité de l'appareil cardiaque chez la grenouille;

2° Il existe un optimum pour le rythme de l'excitant en deçà et au delà duquel l'excitation peut être inefficace;

3° Le nerf droit et le nerf gauche ne présentent pas de différence réellement nette dans le degré respectif de leur action;

4° La saignée, la saison, le sexe, l'espèce des grenouilles, la température ambiante, dans les limites où elle oscille habituellement dans les laboratoires, n'exercent aucune influence appréciable sur l'excitabilité de l'appareil cardio-inhibiteur;

5° L'intensité de l'excitation liminaire qui ralentit le cœur, est très voisine de celle qui l'arrête complètement;

6° Le seuil de l'excitation est fixe chez un individu dans le cours d'une expérience et fixe dans l'espèce chez des grenouilles alimentées.

7. Etude du phénomène observé avec le sphygmomètre unguéal de M. A.-M. Bloch. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LVII, 1905, 1060.

M. A.-M. Bloch avait observé, chez l'homme, avec un appareil imaginé par lui, une augmentation de l'opacité de la pulpe digitale se reproduisant à chaque systole cardiaque.

J'ai continué l'étude de ce phénomène appelé par M. A.-M. Bloch « pouls sous-unguéal », et mes observations ont contribué à fixer sa nature exacte. Ce pouls ne doit pas être rattaché au pouls ordinaire de pression (Druckpuls des Allemands), mais bien au pouls de vitesse (Strompuls) : tous les facteurs qui modifient la vitesse du sang, agissent dans le même sens sur le phénomène étudié.

8. Choline et glandes hypotensives. (En collaboration avec M. V. Pachon.) *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVIII, 1910, 156. (Cf. p 38).

9. Sur un nouveau réflexe vaso-dilatateur du membre postérieur chez le chien. *Réunion biologique de Nancy*, 19 mai 1914, *in Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1914. — *Id... Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, t. XVII, n° 1, mars 1917, 9.

Chez le chien chloralosé, les excitations du membre inférieur et la succussion produisent une élévation de la pression veineuse fémorale en même temps qu'une chute de la pression dans l'artère du même nom. Des expériences appropriées démontrent que ces variations monométriques discordantes dans les deux vaisseaux ne peuvent s'interpréter que par l'élargissement du système intermédiaire entre l'artère et la veine. Cette vaso-dilatation, supprimée par la section sous-bulbaire de la moelle, est le résultat d'un réflexe. Celui-ci se différencie de ceux qu'on connaissait déjà sur ce territoire vasculaire par la nature des excitations qui le provoquent, par la simplicité d'interprétation des graphiques qui l'objectivent et enfin par sa pureté, c'est-à-dire par l'absence de toute vaso-constriction antécédente ou concomitante.

RECHERCHES SUR LA NUTRITION

1. — La graisse dans la ration du convalescent. *Presse Médicale*, 1906, p. 535.

Une enquête, poursuivie pendant un mois sur l'alimentation de 500 convalescents hospitalisés à l'Asile national de Saint-Maurice, m'a permis de déterminer approximativement, à l'aide des tables de Balland et d'Atwater, la ration alimentaire des pensionnaires de l'établissement. Les chiffres obtenus sont les suivants :

Hydrates de carbone...........	443 grammes.
Albumine	136 —
Graisses	127 —

La valeur calorifique totale de ces divers aliments est de 3.619 calories.

Le fait intéressant fourni par ces résultats est la proportion considérable d'aliments gras contenus dans la ration. Malgré leur abondance, ils sont bien tolérés par l'estomac des pensionnaires. Il semble donc indiqué de conseiller les graisses aux convalescents pauvres, puisque, une fois les besoins protéiques satisfaits, elles sont moins coûteuses que l'albumine, à valeur calorique égale.

2. Contribution à l'étude de la valeur comparée des albumines étrangères et des albumines spécifiques chez la grenouille. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXV, 1909, 652.

Contribution à l'étude de la valeur nutritive comparée des albumines étrangères et des albumines spécifiques chez la grenouille. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1909, 399-407.

Les travaux de Kutscher et Seemann et ceux de E. Abderhalden ont démontré que les albumines subissent dans le tube digestif une désintégration profonde. poussée jusqu'au stade de polypeptides et d'acides aminés. C'est donc avec ces matériaux de démolition de l'édifice protéique que l'organisme doit constituer ses propres albumines. Les recherches d'Abderhalden et Rona, confirmées par celles de Henriques et Hansen, prouvent que les processus nutritifs sont capables d'opérer une pareille synthèse : ces expérimentateurs ont pu maintenir des animaux en état d'équilibre azoté avec des rations contenant comme seules substances protéiques des polypeptides et des acides aminés. Cette notion que les albumines ingérées sont profondément désintégrées et servent ensuite à l'édification d'albumines spécifiques entraîne fatalement comme conséquence que l'assimilation azotée doit se faire avec un déchet d'autant plus considérable que l'albumine alimentaire s'éloigne davantage de l'albumine spécifique. Ainsi que le fait remarquer Lambling, « il est clair que si, d'une gliadine de la farine de froment qui contient 31 p. 100 d'acide glutamique, l'organisme doit faire de la sérumglobuline qui en contient 8 p. 100, la majeure partie de cet acide devra être détachée de la molécule ». Par conséquent, le raisonnement indique que le déchet inutilisable sera minimum lorsqu'un animal transformera l'albumine même qu'il doit intégrer dans sa propre substance. C'est de ces considérations qu'est née l'hypothèse, développée

par Magnus-Levy, que l'assimilation protéique doit s'effectuer dans les conditions les moins coûteuses au point de vue physiologique chez les animaux susceptibles d'être nourris de la chair de leurs congénères.

A cette vue purement théorique, nous avons apporté une vérification expérimentale; nous avons pu, en effet, établir les faits suivants :

1° Chez la grenouille, la ration d'entretien se réalise par ingestion de viande de grenouille avec un apport d'albumine plus faible que par ingestion de viande de veau ou de mouton;

2° Chez des grenouilles préalablement inanitiées, une augmentation pondérale déterminée s'obtient avec un appoit d'albumine moindre par ingestion d'une chair spécifique que par ingestion de viandes étrangères.

Ces notions nouvelles relatives à l'assimilation azotée permettent la compréhension facile de faits très connus de la physiologie de la nutrition. *La variabilité du besoin d'albumine* suivant l'aliment protéique ingéré découle comme conséquence imédiate de nos expériences : plus l'albumine considérée s'éloignera des albumines spécifiques, plus grande sera la quantité nécessaire au maintien de l'équilibre azoté. D'autre part, nos résultats sont susceptibles d'expliquer *la cause de la grandeur des besoins en albumine* de l'organisme animal : comme les physiologistes l'ont remarqué depuis longtemps, la quantité de matière protéique quotidiennement nécessaire supposerait, si elle était destinée tout entière au remplacement d'un poids égal de protoplasme, un travail intense de destruction et de reconstitution cellulaires dont le microscope ne révèle nulle part la réalité. Pour expliquer cette particularité de l'assimilation proétique, Abderhalden suppose qu'il se produit un déchet énorme dans la transformation des albumines étrangères en albumines spécifiques : nos expériences, en ce qui concerne les viandes de mouton et de veau chez la grenouille, font saisir sur le vif l'existence d'un pareil déchet.

Enfin, nos recherches posent un problème important d'alimentation rationnelle. Parmi *les viandes habituellement ingérées par l'homme civilisé*, quelles sont celles qui permettent avec le rendement maximum l'élaboration des protéines spécifiques? C'est là une question qui peut intéresser à un haut degré la diététique de l'individu normal et du malade.

Les résultats de nos expériences établissant la plus grande valeur nutritive des albumines spécifiques par raport aux albu-

mines étrangères ont été confirmés par L. Michaud (*Zeitsch. für physiol. Chemie*, LIX, 1909, 405-491).

3. — Influence de la température extérieure sur la glycosurie des diabétiques. *Presse Médicale*, n° 3, 1909.

Vérification des expériences de Lüthje, Embden et Liefmann relatives à une diminution de la glycosurie chez les chiens dépancréatés et les hommes diabétiques maintenus dans une atmosphère extérieure chauffée à 30°.

4. — Absence de lipase dans le sang non extravasé (en collaboration avec M. Ch. Vischniac). *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 5 juin 1920, t. LXXXIII, 844.

De nombreux auteurs ont montré que le sérum sanguin peut saponifier les graisses. Mais ce résultat, obtenu avec du sang extravasé, laisse entier le problème de l'existence d'une lipase dans le sang normal. Aussi bien, Doyon et Morel, opérant sur du sang recueilli aseptiquement, ont constaté qu'il n'a aucun pouvoir hydrolytique sur l'huile de pied de bœuf et ont conclu que la lipase n'existe pas dans le liquide circulant.

Personnellement, nous avons cherché la solution de ce problème dans une expérience à la fois simple et décisive; elle consiste à mettre le corps gras à saponifier en présence du sang. dans l'appareil circulatoire lui-même.

Chez un gros chien, on ligature tous les vaisseaux qui partent ou se rendent à cet organe, on emprisonne ainsi 50 cm3 de sang environ. On injecte alors dans les 4 cavités cardiaques avec une canule piquante aseptique, 15 cm3 d'huile d'olive. On plonge l'organe dans l'eau thymolée qui, on le sait, empêche la putréfaction sans gêner l'action du ferment soluble. On fait séjourner à l'étuve à 35°-38° pendant vingt-quatre heures.

On constate par une méthode appropriée, qu'il ne se forme aucun acide gras aux dépens de l'huile mise en présence du sang. La lipase n'existe donc pas dans le sang intra-vasculaire.

5. Le poumon, organe de fixation élective de l'huile injectée dans le sang (en collaboration avec M. Ch. Vischniac). *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 14 mai 1921, t. LXXXIV, 852.

Cette étude a déjà été analysée à la section de pharmacodynamie générale (p. 22). Il convient de la rappeler ici, en

raison de l'importance physiologique du fait qu'elle a mis en évidence, à savoir la fixation élective d'un corps gras par le tissu pulmonaire. C'était la première démonstration du pouvoir lipopexique du poumon. MM. Roger et Binet ont établi, que le pouvoir s'exerce vis à vis de toutes les graisses que la lipopexie est l'acte préliminaire de la lipodiérèse.

RECHERCHES SUR LA GÉNÉRATION

1. Choline et ovaire. Persistance de l'effet hypotenseur ovarien chez l'animal atropinisé. (Cf. p. 39).

2. Existence chez la grenouille mâle d'un centre médullaire permanent présidant à la copulation. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVIII, 1910, 880.

On sait que, à l'époque du frai, le mâle de la grenouille monte sur le dos de la femelle et tient celle-ci pendant plusieurs jours étroitement enserrée entre ses membres antérieurs. Goltz a montré que cet embrassement spasmodique (*Umarmungskrampf*) continue encore si on décapite le mâle. C'était la preuve que, *à l'époque du frai*, la moelle de la grenouille possède un centre organisé en vue de la copulation. Des recherches personnelles nous ont permis de constater que ce centre peut fonctionner aussi *en dehors de la période du frai.*

En effet, si on coupe la moelle d'un mâle de grenouille immédiatement au-dessous du bulbe, l'animal, deux ou trois minutes après l'opération, entoure convulsivement de ses membres antérieurs tout objet de dimensions convenables placé sur son thorax. Ce phénomène (embrassement spasmodique) peut être provoqué à tous les moments de l'année dans les conditions expérimentales que nous venons de définir. Il est particulier aux mâles adultes; on ne l'observe jamais chez les femelles ni chez les mâles très jeunes. Ces dernières constatations confèrent au centre médullaire de l'embrassement spasmodique la valeur d'un véritable caractère sexuel secondaire. Ce centre occupe une très faible étendue de la moelle cervicale : il s'étend sur une longueur de 2 à 3 millimètres au-dessous du bulbe.

3. — Action inhibitrice du cervelet sur le centre de la copulation chez la grenouille. Indépendance fonctionnelle de ce centre vis à vis du testicule. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXVIII, 28 mai 1910.

L'apparition du réflexe de l'embrassement quand la moelle est soustraite à l'action de l'encéphale prouve que celui-ci exerce normalement et constamment une action inhibitrice sur le centre de la copulation. Il y avait donc lieu de rechercher en quel endroit des masse nerveuses intra-craniennes se trouve localisée cette influence d'arrêt. Des coupes sériées de l'encéphale, pratiquées en allant d'avant en arrière, montrent qu'on peut supprimer les lobes olfactifs et les lobes optiques sans provoquer l'apparition du réflexe de l'embrassement. Mais celui-ci se manifeste dès que les communications entre la moelle et le *cervelet* ont été interrompues. C'est donc le cervelet qui inhibe d'une manière permanente le centre médullaire présidant à la copulation.

Dans une deuxième partie de cette note sont rapportées des expériences établissant que le centre de la copulation peut fonctionner indépendamment de toute influence humorale émanée du testicule.

Les diverses recherches relatives à la génération sont publiées dans tous leurs détails dans un livre intitulé : *La fonction sexuelle*, O. Doin et fils, Paris, 1910, in-8°, 360 pages, 15 figures.

4. — La fonction sexuelle, O. Doin et fils, Paris, 1910, 360 p., 15 fig.

Cet ouvrage est destiné à figurer dans la bibliothèque de physiologie (directeur P. Langlois) de l'*Encyclopédie Scientifique* publiée sous la direction du Dr Toulouse.

Il comprend deux parties :

I. *Les organes génitaux envisagés comme appareil de perpétuation de l'espèce;* dans cette première partie sont exposées les données physiologiques relatives à la spermatogenèse et l'ovogenèse, au rut et à la menstruation, à l'érection, à la copulation, à l'éjaculation, à la fécondation, à la gestation et à la lactation.

II. *Les organes génitaux envisagés comme organes utiles à l'individu;* cette deuxième partie constitue une mise au point des notions nouvelles relatives à l'action *morphogène nutri-*

tive, fonctionnelle et toxique du testicule et de l'ovaire, au mécanisme humoral de cette action, à sa localisation dans la glande interstitielle et le corps jaune, et enfin aux corrélations fonctionnelles existant entre les glandes sexuelles et d'autres organes à sécrétion interne.

5. La sécrétion interne de l'ovaire, *Biologie Médicale*, avril 1910, 23 pages.

Les rapports chronologiques de l'ovulation et de la menstruation. *Presse médicale*, 22 avril 1911, p. 326.

Etude critique et mise au point didactique des fonctions de l'ovaire.

DIVERS

1. — Les excrétions urinaires dans la maladie de Parkinson. (En collaboration avec M. Grenier.) *Tribune médicale*, 1904, p. 550.

Chez un parkinsonien, dont la sécrétion sudorale était très abondante en raison de sa continuelle agitation, nous avons constaté que les urines étaient pauvres en urée et que la sueur contenait ce composé en forte proportion. Cette observation démontre donc la suppléance possible du rein par les glandes sudoripares, au point de vue de l'excrétion uréique.

2. — Le strabisme volontaire. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LVI, 1904, 502.

Ce travail est l'étude du mécanisme par lequel nous pouvons volontairement rendre strabique l'un de nos yeux et dissocier de cette manière les deux images rétiniennes. A. Chauveau a montré l'importance de cette dissociation volontaire des images rétiniennes pour la perception du relief. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, CXLVI, 1908, 725.

3. Sur un cas de pouls lent permanent avec respiration périodique. *Revue de médecine*, mars 1907, p. 229, 1 fig.

En même temps que certaines particularités curieuses pour le médecin, un malade observé par nous présentait pour le physiologiste une association morbide intéressante : le rythme respiratoire de Cheyne-Stokes et une torpeur intellectuelle très

marquée. C'est un cas particulier de la théorie générale de Pachon, rattachant à l' « insuffisance cérébrale » la respiration périodique.

4. — La pathogénie du pouls lent permanent. *Presse Médicale*, n° 79, 30 septembre 1908.

Cet article est une critique, d'après les données de la physiologie, des diverses opinions émises pour expliquer le pouls lent permanent.

5. Le travail du cœur chez l'homme. *Annuaire et guide pratique d'hygiène*, Jouve, Paris, 1912, 430-442.

Etude critique et exposé didactique des procédés utilisés pour évaluer le travail du cœur; examen des cas où ce travail devient exagéré chez l'homme et des moyens propres à le diminuer.

6. L'injection intra-veineuse des cardiotoniques. *Médecine Moderne*, avril 1913.

L'injection intra-veineuse des colloïdes et autres pseudo-solutions utilisées en thérapeutique. *Lyon médical*, n° 6, juin 1917.

Etude critique et exposé didactique des effets obtenus sur l'animal et sur l'homme malade avec : 1° les cardiotoniques solubles; 2° les substances colloïdales et autres pseudo-solutions, administrés par voie intra-veineuse.

7. — L'essai biologique des médicaments d'après la Pharmacopée des Etats-Unis. *Buletin des sciences pharmacologiques*, mars-avril 1918, t. XXV, p. 86.

Exposé critique de l'essai biologique du chanvre indien, de l'aconit, de la digitale, du strophanthus, de la scille, de l'extrait surrénal tel qu'il est conseillé par le Codex des Etats-Unis.

TABLE DES MATIÈRES

Imprimerie Théo Brugière, 38, Rue Madame, Paris.